

Aus der Lungenklinik des Städtischen Krankenhauses Heckeshorn, Berlin—Wannsee

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Karl Ludwig Radenbach

Untersuchungen über die primär pulmonale Histiocytosis X

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Siegfried Liebig

Heerwegen Kr. Glogau

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Lungenklinik des Städtischen Krankenhauses Heckeshorn, Berlin—Wannsee
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Karl Ludwig Radenbach

Untersuchungen über die primär pulmonale Histiocytosis X

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Siegfried Liebig

Heerwegen Kr. Glogau

Referent : Professor Dr. med. Karl Ludwig Radenbach

Korreferent : Professor Dr. med. Friedrich Lindlar



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 16.9.1975

Inhaltsverzeichnis

<u>1. Einleitung</u>	5
<u>2. Untersuchungsgut und Methodik</u>	6
2.1 Auswertung der Literatur	6
2.2 Diagnostik	6
2.3 Therapie	7
2.4 Fallauswertung	7
<u>3. Ergebnisse</u>	8
3.1 Ergebnisse der Literatúrauswertung	8
3.1.1 Ätiologie und Histologie	8
3.1.2 Klinik und Symptomatik	9
3.1.3 Venenblutuntersuchungen	10
3.1.4 Veränderungen im Thoraxröntgenbild	10
3.1.5 Bronchoskopie und Lymphknotenbiopsien	11
3.1.6 Diagnose und Differentialdiagnose	11
3.1.7 Verlauf und Therapie	12
3.1.8 Komplikationen und Prognose	13
3.2 Fallzusammenstellung aus der Literatur	14
3.2.1 Schlußfolgerungen aus der Fallzusammenstellung	19
3.3 Eigene Fälle und Ergebnisse der Falluntersuchungen	20
3.3.1 Kasuistik	20
3.3.2 Ergebnisse	32
3.3.2.1 Symptomatik	32
3.3.2.2 Venenblutuntersuchungen	32
3.3.2.3 Sternalpunktat und Tuberkulintest	34
3.3.2.4 Röntgenologische Veränderungen	34
3.3.2.5 Bronchoskopie und Thorakoskopie	35
3.3.2.6 Offene Lungenbiopsie	36
3.3.2.7 Therapie und Verlauf	36
3.3.2.8 Komplikationen	40
<u>4. Diskussion der Ergebnisse</u>	41
4.1 Die verschiedenen Formen der die Lunge einbeziehenden Histiocytosis X	41
4.2 Wertigkeit der Symptome und Laborbefunde	43
4.3 Die Bedeutung des Thoraxröntgenbildes	47
4.4 Die Gewinnung von Lungengewebe für die histologische Untersuchung	50

4.5	Differentialdiagnose und Häufigkeit der Krankheit	52
4.6	Einfluß der Corticosteroide auf den Verlauf der Krankheit	54
4.7	Kombination der Corticosteroide mit anderen Mitteln	57
4.8	Dosierungsfragen	58
4.9	Komplikationen	59
4.10	Generalisierungstendenzen	60
4.11	Prognose	62
<u>5.</u>	<u>Zusammenfassung</u>	63
<u>6.</u>	<u>Literaturverzeichnis</u>	66

1. Einleitung

Diese Arbeit befaßt sich mit sechs Fällen von primär pulmonaler Histiocytosis X (ppHX). Die anfangs isolierte Form ist selten. Seit ihrer Erstbeschreibung (Farinacci 1951) sind nur relativ wenige weitere Fälle veröffentlicht worden. Aus dem deutschen Sprachraum wurde bisher erst zweimal von intra vitam gesicherten Krankheiten dieser Art berichtet (Hain et al. 1968, Gurtner und Gloor 1971). Anhand der hier bearbeiteten und zum Teil über drei Jahre beobachteten sechs Patienten mit ppHX soll deshalb dargelegt werden, welche Ergebnisse verschiedene diagnostische Verfahren, klinische und laborchemische Untersuchungen und insbesondere die Therapie zeitigt*.

Die Patienten wurden nach klinischer Diagnostik und Untersuchung stationär auf eine Therapie eingestellt, die sie dann ambulant weiter erhielten. Sie wurden in regelmäßigen Abständen zur Kontrolle in die Klinik einbestellt und untersucht.

Zur Erarbeitung der Ergebnisse wurden auch die seither in der Literatur veröffentlichten Fälle zusammengestellt und ausgewertet.

*Nach Beendigung unserer Untersuchungen konnten zwei weitere Fälle von ppHX beobachtet werden, die keine neuen oder abweichenden Gesichtspunkte erkennen lassen.

2. Untersuchungsgut und Methodik

2.1 Auswertung der Literatur

Aus der Literatur wurden sämtliche Fälle von ppHX zur Erarbeitung des klinischen Bildes der Krankheit zusammengestellt. Durch ein Thoraxröntgenbild, das die für ppHX typischen Veränderungen zeigte, mußte gesichert sein, daß die Lunge primäres Befallsorgan war.

2.2 Diagnostik

Die Patienten wurden bronchoskopiert, thorakoskopiert und schließlich thorakotomiert ("offene Lungenbiopsie" an der Stelle der Wahl, Klassen 1949). Die Methoden sind so allgemein bekannt, daß sich eine nähere Beschreibung erübrigt.

Nach histologischer Sicherung der Diagnose wurden zum Ausschluß einer Generalisation der Krankheit die wesentlichen Teile des Skeletts geröntgt (Avery 1957): Schädel mit Kieferknochen, knöcherner Thorax, Becken, Extremitäten. Mit Ausnahme von Fall 4, der den Eingriff ablehnte, wurde an allen Patienten eine Sternalpunktion vorgenommen. Neben den üblichen, bereits vorhandenen Venenblutuntersuchungen (Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Blutbild, Serumharnstoff, -kreatinin, -glutamatoxalacetattransaminase, -glutamatpyruvattransaminase, alkalische Phosphatase im Serum) wurde bei jedem der Index der alkalischen Leukozytenphosphatase (ALP) nach Merker und Heilmeyer (1960) bestimmt, eine Serumelektrophorese (Acetatfolienelektrophorese) sowie eine Immunelektrophorese (Agardiffusionsplatten nach Mancini) angefertigt und zum Teil Bestimmungen des Serumeisens und des Serumkupfers vorgenommen. Die Tuberkulinreizschwelle wurde mit gereinigtem Tuberkulin der Behring-Werke bestimmt. Außerdem wurden Funktionsuntersuchungen der Lunge durchgeführt (Spirometrie, Bestimmung der Compliance, Blutgasanalyse), auf die hier nicht

eingegangen werden soll.

2.3 Therapie

Therapeutisch erhielten drei Patienten ausschließlich ein Corticosteroid (unter präventiver Chemotherapie mit Isoniazid); zwei Patienten erhielten für eine kürzere Zeit Cyclophosphamid und danach ebenfalls ein Corticosteroid. Ein Patient bekam für vier Wochen neben dem Corticosteroid Vincristin.

Wir verabfolgten den Erwachsenen anfänglich über vier Wochen 40 mg Fluocortolon täglich (unabhängig vom Körpergewicht), danach folgte langsamer Abbau auf 20 mg täglich (etwa 12 Wochen) und weiterer Abbau auf Tagesdosen von etwa 10 mg pro Tag.

Kriterium für die Wirksamkeit der Therapie war das Verhalten der durch die Krankheit hervorgerufenen pathologischen Veränderungen im Thoraxröntgenbild. Zeigte sich sechs Monate lang Stabilität, wurde die Medikation langsam gänzlich abgebaut.

2.4 Fallauswertung

Alle vorliegenden Krankheitsunterlagen wurden in extenso ausgewertet. An der Miarredstellung hat sich der Verfasser persönlich beteiligt. Die stationäre Therapie wurde von ihm selbst durchgeführt oder veranlaßt; das gleiche gilt für die ambulante Therapie und die Kontrolluntersuchungen.

Die Patienten wurden hierzu in vier- bis sechsmonatigen

Abständen einbestellt und nachuntersucht. Dabei wurde u.a. der Thorax geröntgt und der Index der ALP bestimmt.

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Literaturlauswertung

3.1.1 Ätiologie und Histologie

Die Ätiologie der Krankheit ist heute noch genauso unklar wie 1893, als sie zum ersten Mal durch eine Veröffentlichung von Hand literaturkundig wurde (Auld 1957, Bickers et al. 1962, Thompson et al. 1958, Trebbin 1969). Durch die Arbeiten von Schüller (1916), Christian (1919), Abt und Denenholz (1936), Letterer (1924), Siwe (1933), Otani und Ehrlich (1940) sowie Lichtenstein und Jaffé (1940) wurden die einzelnen Elemente zusammengetragen, sodaß sich 1953 Lichtenstein berechtigt sah, die bisher Hand-Schüller-Christiansche Krankheit, Abt-Letterer-Siwesche Krankheit und eosinophiles Granulom genannten Bilder als zum Teil ineinander übergehende Verlaufsformen einer nosologischen Einheit unter dem Begriff "Histiocytosis X" zusammenzufassen. Dabei steht das "X" für die unbekannte Ätiologie (Lichtenstein 1953). 1951 beschrieb Farinacci erstmalig anhand zweier bioptisch geklärter Fälle das isolierte Vorkommen der Krankheit in der Lunge. 1951 prägten Arnett und Schulz den Begriff primär pulmonales eosinophiles Granulom, der 1960 von Nadeau et al. in primär pulmonale Histiocytosis X variiert wurde.

Die Krankheit wird histologisch gekennzeichnet durch eine

granulomatöse Proliferation histiocytärer Elemente mit einer unterschiedlich starken Eosinophilie, Basophilie, teilweiser Lipoideinlagerung und Faser Vermehrung. Nach Engelbreth-Holm et al. (1944) werden vier Stadien unterschieden: 1. das hyperplastische, 2. das granulomatöse, 3. das xanthomatöse und 4. das fibrotische Stadium. Alle vier Stadien können gleichzeitig vorkommen (Engelbreth-Holm et al. 1944, Auld 1957). Das ausgeprägte Bild der Krankheit zeigt sich feingeweblich als ein Nebeneinander von Granulomen, Bläschen, Lipoideinlagerungen und Fibrosen (Auld 1957).

3.1.2 Klinik und Symptomatik

Die Krankheit tritt im mittleren Lebensalter auf (Nadeau et al. 1960, Beumer und Porton 1965, Knudson et al. 1966). Das männliche Geschlecht wird bevorzugt befallen (Nadeau et al. 1960, Beumer und Porton 1965).

Anamnese und Symptomatik sind meist wenig charakteristisch: Milder Husten, geringfügiger Auswurf, mäßige Dyspnoe (Auld 1957, Anderson und Foraker 1959, Nadeau et al. 1960, Mazze et al. 1961, Thompson und Langer 1964, Beumer und Porton 1965) und in manchen Fällen Mattigkeit und Gewichtsabnahme (Thompson et al. 1958, Anderson und Foraker 1959, Mazze et al. 1961, Bernard 1965). Zuweilen besteht keinerlei Symptomatik (Nadeau et al. 1960, Williams et al. 1961, Duckler 1963, Dunmore und El Khoury 1964, Thompson und Langer 1964, Knudson et al. 1966, Cruthirds und Johnson 1966, Pernod et al. 1967).

Einige Fälle werden durch rezidivierende Spontanpneumo-

thoraces auffällig (Roland et al. 1964, Turiaf und Basset 1967, Turiaf 1969).

3.1.3 Venenblutuntersuchungen

Sie zeigen kaum charakteristische Veränderungen (Nadeau et al. 1964). Die Blutsenkungsreaktion kann etwas erhöht sein (Turiaf 1969), das Blutbild ist gelegentlich durch geringfügig über 10.000 pro Kubikmillimeter erhöhte Leukocytenzahlen verändert (Mazze et al. 1961, Turiaf 1969). Eine Eosinophilie im peripheren Blut kann beobachtet werden (Auld 1957, Mazze et al. 1961, Cruthirds und Johnson 1966). Die Elektrophorese kann eine leichte Dysproteinämie zeigen (Mazze et al. 1961, Turiaf und Basset 1967).

3.1.4 Veränderungen im Thoraxröntgenbild

Der auffälligste Anfangsbefund ist das pathologisch veränderte Thoraxröntgenbild: Es zeigen sich dabei über beiden Lungen reticulo-noduläre Infiltrate (Farinacci 1951, Auld 1957, Thompson et al. 1958, Nadeau et al. 1960), zuweilen die Untergeschosse freilassend (Dunmore und El Khoury 1964, Turiaf und Basset 1967). Sehr selten zeigt sich ein einseitiger disseminierter Befund (Hoffmann et al. 1962, Brocard und Gallouedec 1961, Pernod et al. 1967, Turiaf 1969). Cruthirds und Johnson (1966) beschreiben einen Rundherdbefund im rechten Oberlappen, Depowski et al. (1970) einen mediastinaltumorähnlichen Befund. Bei fortgeschrittenen Fällen kommt es zum Bild einer Honigwabenlunge (Grant und Ginsburg 1955, Anderson und Foraker 1959, Nadeau et al. 1960, Crinquette et al. 1963,

Roland et al. 1964, Thompson et al. 1964, Beumer und Porton 1965, Bernard 1965, Cruthirds und Johnson 1966, Scadding 1970, Lindlar 1970, Unni et al. 1970, Gurtner und Gloor 1971). Auf das Vorkommen eines Pleuraergusses weisen Matlin et al. (1971) hin.

3.1.5 Bronchoskopie und Lymphknotenbiopsien

Die Bronchoskopie zeigt keine pathognomonischen Veränderungen (Hoffmann et al. 1962, Dunmore und El Khoury 1964), lediglich Pernod et al. (1967) weisen auf gering entzündlich gerötete Bronchusschleimhaut hin. Gleichermäßen ohne diagnostischen Belang sind Lymphknotenbiopsien, die überwiegend in Form der Scalenusbiopsie nach Daniels (1949) durchgeführt wurden (Auld 1957, Renzetti et al. 1957, Thompson et al. 1958, Anderson und Foraker 1959, Mazze et al. 1961, Bickers et al. 1962, Hoffmann et al. 1962, Dunmore und El Khoury 1964, Beumer und Porton 1965, Nadeau et al. 1960, Pernod 1967).

3.1.6 Diagnose und Differentialdiagnose

Die Diagnose kann nur durch bei der offenen Lungenbiopsie gewonnenes Gewebe histologisch gesichert werden (Williams 1961, Nadeau et al. 1960, Duckler 1963, Dunmore und El Khoury 1964, Turiaf und Basset 1967, Scadding 1970, Unni et al. 1970), wobei Unni et al. (1970) darauf hinweisen, daß die Biopsien nicht zu knapp sein sollen. Treten im Verlaufe Knochenherde auf, so kann von diesen Gewebe gewonnen werden und auf den pulmonalen Befall vom typisch veränderten Thoraxröntgenbild her geschlossen werden (Scadding 1970).

Differentialdiagnostisch kommen röntgenologisch sämtliche Lungenkrankheiten in Betracht, die zu diffusen Thoraxröntgenbildveränderungen führen können: Sarkoidose, Tuberkulose, Pneumokoniosen, Karzinosen (Thompson et al. 1958, Nadeau et al. 1960, Knudson et al. 1966). Unter Einbeziehung des klinischen Bildes steht die Sarkoidose an erster Stelle der Differentialdiagnosen (Nadeau et al. 1960, Cruthirds und Johnson 1966).

3.1.7 Verlauf und Therapie

Über den Verlauf der Krankheit wird unterschiedlich berichtet. Spontanremissionen (Mazze et al. 1961, Duckler 1963, Lewis 1964, Rubin und Siegelmann 1969, Turiaf 1969) und Spontanheilung (Mazze et al. 1961, Cruthirds und Johnson 1966) werden beschrieben. Einige Autoren überlassen die Krankheit dem Spontanablauf (Duckler 1963, Cruthirds und Johnson 1966, Chabot 1969). Wegen der guten Erfolge der Röntgenbestrahlung bei der lokalisierten Histiocytosis X des Knochens (Knudson et al. 1966) wurde gelegentlich auch die Bestrahlung der Lunge versucht (Auld 1957, Williams et al. 1961). Die Erfolge waren nicht ermutigend (Williams et al. 1961), weil die durch die Krankheit hervorgerufene Fibrose durch die Bestrahlung noch verstärkt werden kann (Nadeau et al. 1960, Knudson et al. 1966). Die Methode ist obsolet (Nadeau et al. 1960). Erfolge konnten jedoch durch Corticosteroidtherapie erzielt werden (Renzetti et al. 1957, Thompson et al. 1958, Anderson und Foraker 1959, Pagan-Carlo 1959, Hoffmann et al. 1962, Dunmore und El Khoury 1964, Lewis 1964, Roland et al. 1964, Beumer und Forton 1965, Pernod et al. 1967, Unni et al. 1970). Dagegen ist Chabot (1969) bei allen Formen der Histiocytosis X der Meinung, daß keinerlei konservative Therapie zu nennens-

werten Resultaten führe, ganz besonders nicht, wenn sie in einem späten Stadium erfaßt wird. Zytostatika sind selten verwendet worden: Pernod et al. (1967) versuchten bei einem Fall von sekundär pulmonaler Histiocytosis X eine Behandlung mit Cyclophosphamid, was jedoch ohne Erfolg war; Unni et al. (1970) berichten über einen mit Chlorambucil günstig beeinflussten Fall. Bei generalisierten kindlichen Formen wurde bei der Kombination von Vincristin mit Corticosteroiden Erfolg gesehen (Sharp et al. 1964, Lampert 1967, Koch und Winter 1969). Tennant (1969) beschrieb bei einer generalisierten Histiocytosis X eines Erwachsenen den erfolgreichen Einsatz von Vinblastinsulfat.

3.1.8 Komplikationen und Prognose

Die Ausbildung eines Diabetes insipidus durch Befall des Hypothalamus (Rossenbeck 1967) kommt vereinzelt vor. Unni et al. (1970) sahen ihn unter 26 Fällen viermal und Nadeau et al. (1960) fanden ihn unter 7 Fällen dreimal und in einer Literaturzusammenstellung unter 21 Fällen einmal. Turiaf (1969) beschreibt bei einem Fall von sekundär pulmonaler Histiocytosis X eine spontane Besserung. Bei den anderen Autoren wird eine kausale Beeinflussung des Diabetes insipidus nicht angegeben. Rossenbeck (1967) fand bei seinem zur Autopsie gekommenen Fall den Hypothalamus weitgehend zerstört; einen ähnlichen Befund beschreibt Lindlar (1970).

Der Spontanpneumothorax muß als typische Komplikation angesehen werden (Roland et al. 1964, Knudson et al. 1966, Turiaf 1969, Kozlowski et al. 1971). Ursächlich kommen geplatzte Emphysemläschen dafür in Betracht (Auld 1957,

Knudson et al. 1966, Kozlowski et al. 1971). Nach Turiaf (1969) kommt er in 24-33% aller Fälle vor und verläuft oft als Spannungspneumothorax. Unni et al. (1970) beschreiben ihn unter 26 Fällen zehnmal, Nadeau et al. (1960) in einer Literaturzusammenstellung unter 28 Fällen achtmal. Die Rezidivhäufigkeit ist beträchtlich (Blehd et al. 1951, Heppleston 1956, Auld 1957, Weiss und Johnston 1957, Nadeau et al. 1960, Bickers et al. 1962, Hoffmann et al. 1962, Roland et al. 1964, Turiaf 1969). Turiaf (1969) berichtet von einem Patienten mit dreizehn Rezidiven, wobei nicht genau hervorgeht, ob es sich dabei um einen primär pulmonalen Fall gehandelt hatte. Wegen der Häufigkeit dieser Komplikation empfehlen Unni et al. (1970), nach der Diagnosestellung durch offene Lungenbiopsie in einer Sitzung die Scarifizierung der Pleura anzuschließen.

Trebbin (1969) weist darauf hin, daß häufig das Sternum befallen sei.

Die Prognose wird unterschiedlich beurteilt: Obgleich einige Autoren die Krankheit als völlig harmlos hinstellen (Duckler 1963, Cruthirds und Johnson 1966), weisen andere auf ernstzunehmende pulmonale Parenchymverluste hin (Auld 1957, Turiaf 1969). Todesfälle werden nicht allzu häufig beschrieben. Die Todesursache war überwiegend respiratorische Insuffizienz bzw. versagendes chronisches Cor pulmonale als Folge von Lungenfibrose sowie Pneumothorax (Renzetti et al. 1957, Hoffmann et al. 1962, Rossenbeck 1967, Turiaf 1969, Lindlar 1970, Unni et al. 1970, Nadeau et al. 1960).

3.2 Fallzusammenstellung aus der Literatur

Hier werden nur die Fälle ausgewertet, bei denen die klini-

schen Daten mit Sicherheit die Annahme zuließen, daß die Lunge primäres Befallsorgan war (keine Hautveränderungen, kein durch Röntgenuntersuchung erkennbarer Skelettbefall, kein Diabetes insipidus v o r dem röntgenologisch dokumentierten Lungenbefall).

Gefunden wurden 115 Fälle von sicher ppHX. Davon waren 98 Männer und 17 Frauen. Die erfaßbare Altersverteilung geht aus Tabelle 1 hervor, die Symptomatik aus Tabelle 2. Husten, Gewichtsabnahme und Mattigkeit sind die führenden Symptome. Gewichtsverlust kommt bei jedem dritten Patienten vor und kann bis zu 10 kg betragen (Williams et al. 1961, Mazze et al. 1961). Der Zeitraum zwischen erstem Symptom und Stellung der Diagnose durch Biopsie ("Verschleppungszeit") lag im Mittel, das aus 54 verwertbaren Fällen gewonnen wurde, bei 17 Monaten. Schließt man davon die verstorbenen sieben Fälle aus, so beträgt diese Zeit nur noch 10 Monate. Wurde eine Vermutungsdiagnose ohne Biopsie gestellt (zehnmal), so lief die Krankheit unter der Bezeichnung Sarkoidose (fünfmal), Tuberkulose (viermal) oder Mykose (einmal), niemals jedoch unter der korrekten Diagnose.

Die Diagnose wurde in 111 Fällen durch offene Lungenbiopsie und nachfolgende histologische Untersuchung des Resektats gesichert. Dreimal wurde ein sekundär entstandener Knochenherd zum Teil excidiert (Bickers et al. 1962, Renzetti et al. 1957, Rossenbeck (1967)); zweimal wurde die Diagnose erst bei der Autopsie gestellt (Lindlar 1970, Clark 1970). Bei den Lungenbiopsien wurden fast immer Parenchymlinien von ca. 0,2 - 2 cm Durchmesser palpiert.

Tabelle 1. Altersverteilung der ppHX anhand von 109 Fällen aus der Literatur

Lebensjahre	0-20	21-30	31-40	41-50	50	
Anzahl der männlichen Fälle	10	39	24	15	6	n = 93
Anzahl der weiblichen Fälle	3	5	6	0	2	n = 16
Gesamtzahl	13	44	30	15	8	n = 109

Tabelle 2. Synopsis der Symptomatik von 75 Fällen der Literatur

	Zahl der Fälle	% der Fälle
Husten	44	53,4
Gewichtsabnahme	26	34,7
Dyspnoe	24	32
Mattigkeit	20	26,6
Thoraxschmerz	14	18,7
Fieber	8	10,7
Hämoptysen	3	4
ohne Symptome	7	9,35

Das Thoraxröntgenbild wird überwiegend als diffus reticulo-nodulär beidseitig verändert angegeben. Nur dreimal wurde ein einseitiger Befund beschrieben (Brocard und Gallouedec 1961, Hoffmann et al. 1962, Cruthirds und Johnson 1966), einmal ein doppelseitiger Begleitpleuraerguß (Matlin 1972).

Ausgeprägte Hiluslymphome wurden nur zweimal beschrieben (Mazze et al. 1961, Pernod et al. 1967).

Diabetes insipidus wurde vierzehnmal festgestellt (also in 12,2% der Fälle). Sekundärer Knochenbefall nach Feststellung des pathologisch veränderten Röntgenbildes wurde siebenmal (= 5,8%) beschrieben: Rechtes Os pubis (Bickers et al. 1961), Os temporale links (Dunmore und El Khoury 1964), elfte Rippe links (Mazze et al. 1961), linker Femur (Renzetti et al. 1957), ein Brustwirbel (Thompson und Langer 1964), rechtes Os parietale (Williams et al. 1961), Os temporale rechts (Rossenbeck 1967). Selektiven sekundären Vulvabefall beschreiben Borglin und Wehlin (1966). - Insgesamt liegt somit die Generalisationsmanifestation bei 18,3%.

Von den 98 männlichen Patienten hatten 26 einen Spontanpneumothorax (das entspricht etwa 27%); von den 17 Frauen hatten zwei einen Spontanpneumothorax. Sechzehn Patienten hatten diese Komplikation mehrfach (Bickers et al. 1962, Auld 1957, Turiaf 1969, Lewis 1964, Weiss und Johnston 1957, Grant 1955), zwei Patienten viermal (Nadeau et al. 1960). Roland et al. (1964) geben bei einem Fall von sekundär pulmonaler Histiocytosis X fünf hintereinanderfolgende Pneumothoraces an, Turiaf (1969) sogar dreizehn. Die Altersverteilung der Pneumothoraxfälle geht aus Tabelle 3 hervor.

Tabelle 3. Altersverteilung der Pneumothoraxfälle bei ppHX (männlich).

Altersgruppe in Lebensjahren	0-20	21-30	31-40	> 40	
Anzahl der Pneumothoraxfälle	3	1	1	1	n = 26

Venenblutuntersuchungen: 39mal wurde die Blutsenkungsreaktion angegeben; sie war 30mal normal. Aus 85 Fallbeschreibungen gingen die Leukocytenzahlen hervor, wobei zwölfmal eine Leukocytose mit über 10.000 pro Kubikmillimeter angegeben wurde. Dreimal zählte man periphere Eosinophilien von mehr als 5%.

Der Tuberkulintest wurde 36mal angegeben: 17mal fiel er negativ aus, 19mal positiv.

33mal wurde der Verlauf mit oder ohne Therapie angegeben: Bei 58 Fällen wurde mit Corticosteroiden behandelt. Darunter kam es 35mal zur Besserung, 20mal kam es zu keiner Veränderung, nur dreimal wurde eine Verschlechterung gesehen. Fünfmal zeigte sich unter Corticosteroiden Besserung, nach deren Absetzen wieder Verschlechterung. Bei 32 beobachteten Spontanverläufen wurde 19mal Besserung, achtmal Verschlechterung und fünfmal ein unveränderter Befund beschrieben.

Bei 12 Kranken kam es zum Exitus letalis. Als Todesursache wurde zweimal Rechtsherzversagen (Hoffmann et al. 1962, Lindlar 1970), dreimal respiratorische Insuffizienz (Renzetti et al. 1957, Turiaf 1969, Clark 1970), zweimal ein Spontanpneumothorax (Nadeau et al. 1960, Unni et al. 1970) und dreimal kardiorespiratorische Insuffizienz (Unni et al. 1970) angegeben. Ein Patient verstarb an postoperativen Komplikationen nach der offenen Lungenbiopsie (Rossenbeck 1967).

In 51 Fällen wurde die Dauer der Nachbeobachtungszeit vermerkt. Sie betrug im Durchschnitt 1 1/2 Jahre. Es handelte sich dabei um zufällige Wiederbegegnungen mit

dem Patienten, schriftliche Anfragen nach dem Ergehen und sporadische Einbestellung. Die Nachbeobachtungszeiten schranken zwischen einem Monat (Beumer und Porton 1965) und 108 Monaten (Mazze et al. 1961).

3.2.1 Schlußfolgerungen aus der Fallzusammenstellung

Die ppHX ist eine Krankheit, die überwiegend Patienten im dritten bis vierten Lebensjahrzehnt befällt. Der Anteil der Männer beträgt 87%. Die Symptomatik ist banal; Husten ist das führende Symptom. Gewichtsabnahme, Mattigkeit und Thoraxschmerzen können anfänglich auf ein Malignom fehlweisen. Das Thoraxröntgenbild zeigt beiderseitig reticulonoduläre Herde. Einseitige Befunde sind Ausnahmen. Venenblutuntersuchungen sind diagnostisch bedeutungslos.

Eosinophilie im peripheren Blut ist untypisch. Die Diagnose kann nur durch histologische Untersuchung eines in der Regel aus dem Lungenparenchym entnommenen Biopstats gestellt werden. Als Differentialdiagnose kommt in erster Linie die Sarkoidose in Betracht. Die Generalisationstendenz der ppHX ist mit ca. 18% nicht groß. Am häufigsten wird dabei der Befall des Liencephalons durch Ausbildung eines Diabetes insipidus auffällig. Die Krankheit verläuft in der Regel relativ gutartig. Sie selbst führt nicht zum Tode, nur ihre Folgezustände (respiratorische Insuffizienz, chronisches Cor pulmonale, Pneumothorax). Die Corticosteroide scheinen wesentliche Mittel zu sein, um das Fortschreiten der Krankheit aufzuhalten oder Regreß herbeizuführen. Progress und Verschlechterungen kommen offenbar unter Corticosteroidtherapie seltener vor als bei Spontanverläufen. Die typische Komplikation ist der Spontanpneumothorax. Im vierten Lebensjahrzehnt ist jeder zweite Patient davon betroffen.

3.3 Eigene Fälle und Ergebnisse der Falluntersuchungen

3.3.1 Kasuistik

Fall 1: 26jähriger Mann, G.P., geboren am 23. Juli 1943, Wäschereiarbeiter. Im Alter von zehn Jahren seien Verschattungen in den Lungen vom Hausarzt ambulant behandelt worden. Mit fünfzehn Jahren verbrachte er drei Monate im Krankenhaus wegen Gelbsucht.

Da der Patient mehrfach leichte Schmerzen im Oberbauch hatte, wurde der Magen geröntgt. Dabei wurde kein pathologischer Befund erhoben; bei der orientierenden Thoraxdurchleuchtung jedoch fielen diskrete Herde im Lungenparenchym auf. Der Patient kam deshalb am 20.5.1969 in die Lungenklinik des Städtischen Krankenhauses Heckeshorn.

Beschwerden hatte er nicht. Auf Befragen gab er eine Gewichtsabnahme von 4 kg innerhalb der letzten sechs Wochen an.

Bei der körperlichen Untersuchung wurden keine pathologischen Befunde erhoben.

Blutbild, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, alkalische Serumphosphatase, Serumglutamatoxalacetattransaminase, Serumbilirubin, Serumelektrophorese und Immunelektrophorese waren normal. Deutlich erhöht war mit 152 der Index der ALP.

Der Tuberkulintest mit gereinigtem Tuberkulin fiel bei 10 Tuberkulineinheiten positiv aus.

Die Thoraxübersichtsaufnahme zeigte multiple reticulonoduläre Herde in beiden Lungen. Die rechte Seite war vermehrt befallen. Die einzelnen Knoten waren bis zu 5 mm im Durchmesser groß.

Knöcherner Schädel, knöcherner Thorax, Pneumangiogramm, Sternalpunktat, die laparoskopisch-histologisch untersuchte Leber und der Druck in der Arteria pulmonalis waren unauffällig.

Die Bronchoskopie zeigte ein normales Bronchialsystem.

Bei der Thorakoskopie sah man über der gesamten Pleura visceralis rundliche, grau-weißliche Bezirke. Dazwischen lagen in Arealen bis zu Erbsgröße zarte Gefäßknäuel, die sich markant gegen die Umgebung abhoben. Die histologische Untersuchung der aus dem Lungenparenchym entnommenen Probeexcisionen ergab eine geringe muskuläre Hypertrophie in den Alveolarsepten sowie ein plasmazellreiches Granulationsgewebe, das von Resten einer hypertrophierten Muskulatur durchzogen war. Eine Diagnose ließ sich daraus nicht stellen.

Zur Gewinnung eines größeren Parenchymstückes wurde eine offene Lunsenbiopsie durchgeführt. Dabei wurden etwa 5 mm

große, derbe, gut abgegrenzte Herde im Lungenparenchym palpiert. Die Pleura visceralis et parietalis war makroskopisch unauffällig. Aus dem 1,5 x 1,0 x 0,6 cm großen Biopat konnte die Diagnose einer pulmonalen Histiocytosis X gestellt werden.

Es wurde während der letzten zwei Wochen stationären Aufenthaltes eine Corticosteroidtherapie mit 40 mg Prednisolonäquivalent täglich eingeleitet. Diese Dosis erhielt der Patient noch weitere zwei Wochen ambulant. daran schloß sich eine vierwöchige Behandlung mit 20 mg Prednisolonäquivalent täglich an. Zu diesem Zeitpunkt, also sechs Wochen nach Beginn der Therapie, zeigte sich die erste röntgenologisch faßbare Rückbildung. Von der dreizehnten Therapiewoche an wurde die Dosis auf 10 mg Prednisolonäquivalent, vom siebten Monat auf 5 mg Prednisolonäquivalent täglich reduziert. Diese Dosis wurde bis zum August 1972 beibehalten. Nach einer Gesamtbehandlungsdauer von 15 Monaten erhielt der Patient keine Therapie mehr.

Sieben Monate nach Therapiebeginn hatte sich das Röntgenbild weitgehend normalisiert. Nur in den Bereichen des stärksten Befalls (im rechten Mittelgeschoß) waren noch eine feine reticuläre Zeichnung sowie minimale noduläre Herde verblieben. In den folgenden drei Jahren zeigten die Halbjahreskontrollen einen stets auf dieser Basis stationären Befund.

Subjektive Beschwerden hatte der Patient während der gesamten Beobachtungszeit nicht. Blutbild und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit blieben normal. Der Index der ALP blieb bei ihm fast über die Dauer des gesamten Beobachtungszeitraumes erhöht. Das Körpergewicht blieb konstant.

Fall 2: 52jährige Frau, E.D., geboren am 6. Juni 1917, Näherin. Mit 30 Jahren sei eine Rippenfellentzündung abgelaufen. 1965 wurde eine gynäkologische Totaloperation wegen eines Uterus myomatosus durchgeführt, wobei ein sogenanntes Carcinoma in situ der Portio uteri festgestellt worden sein soll.

Wegen einer sich schwer lösenden Grippe, die mit mäßigem Husten und etwas Dyspnoe einherging, wurde ein Thoraxröntgenbild angefertigt, das unklare Lungenherde zeigte, worauf die Patientin am 23. Juli 1969 zur Klärung des Befundes in die Lungenklinik des Städtischen Krankenhauses Heckeshorn eingewiesen wurde.

Frau D. klagte bei der Aufnahmeuntersuchung über etwas Husten und leichte Belastungsdyspnoe, eine wesentliche



Abb. 1. Fall 2, Pat. E.D., geb. 6.6.1917, Thoraxübersichtsaufnahme vom 22.8.1969: Reticulo-noduläre Ausprägung der Histiocytosis X in den Lungen

Beeinträchtigung des subjektiven Befindens bestand jedoch nicht. Sie hatte im vorangegangenen Jahr etwa 7 kg an Gewicht abgenommen. Bei der körperlichen Untersuchung wurden altersentsprechende Befunde erhoben.

Serum-Glutamatoxalacetattransaminase,- Glutamatpyruvattransaminase,- Bilirubin,- Elektrophorese,- Immunelektrophorese und - Eisen waren normal. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit betrug 35/65 mm. Das Blutbild ließ eine Leukocytose von 10.600 pro Kubikmillimeter erkennen. Das Serumkupfer war mit 187 Mikrogramm pro 100 Milliliter und der Index der ALP mit 123 deutlich erhöht.

Der Tuberkulintest mit gereinigtem Tuberkulin fiel bei 100 Einheiten positiv aus.

Die Thoraxübersichtsaufnahme (Abb. 1) zeigte multiple reticulo-noduläre Herde in beiden Lungen mit leichtem Minderbefall der beiden Untergeschosse. Die einzelnen Knötchen waren bis zu 5 mm im Durchmesser groß.

Das röntgenologisch untersuchte Skelett zeigte keinen Hinweis auf Knochenherde. Das Sternalmark war unauffällig.

Bei der Bronchoskopie ergaben sich normale Verhältnisse.

Die rechtsseitige thorakoskopische Untersuchung ließ im Ober- und Mittellappenbereich kleine, anthrakotische Areale, in deren Randbezirken eine vermehrte Vaskularisation

war, erkennen. Die Pleura des Unterlappens war ebenso wie die Pleura costalis und diaphragmatica unauffällig. Die histologische Untersuchung der von der Lunge entnommenen Probeexcisate zeigte die Muskulatur in den Alveolarsepten etwas hypertrophiert. Eine Diagnose ließ sich hieraus nicht stellen.

Bei der anschließend durchgeführten offenen Lungenbiopsie tastete man bis zu 5 mm große, derbe, gut umschriebene Knoten besonders im Oberlappenbereich. Aus dem 2 x 3 cm großen Lungenbiopsiat konnte histologisch eine ppHX gesichert werden.

Die Patientin erhielt stationär vier Wochen lang täglich 40 mg Prednisolonäquivalent (Fluocortolon). Danach erhielt sie zwei Monate 20 mg Prednisolonäquivalent in der ambulanten Behandlung. Nach weiteren vier Monaten 10 mg Prednisolonäquivalent täglich wurde die Dosis abgebaut auf 5 mg pro Tag. Acht Monate nach Therapiebeginn wurde auf eine weitere Corticosteroidmedikation verzichtet.

Der Husten hatte nach fünfwöchiger Therapie gänzlich aufgehört.

Der erste röntgenologisch faßbare Regreß war bereits nach vier Wochen Therapie zu verzeichnen. Zwölf Monate nach



Abb. 2. Fall 2, Pat. E.D., geb. 6.6.1917, Thoraxübersichtsaufnahme vom 3.4.1974: Dauerhafte Normalisierung des Lungenbefundes nach Corticosteroidtherapie

Therapiebeginn zeigten sich im Thoraxröntgenbild nur noch geringfügige, auf minimale Fibrose hindeutende Veränderungen in beiden Mittelgeschossen. Dieser Befund hielt sich ohne Therapie in den folgenden zweieinhalb Jahren stabil, wie die halbjährlichen Thoraxröntgenkontrollen zeigten (Abb. 2). Die Patientin nahm zu und hielt ihr Gewicht. Sie fühlte sich subjektiv wohl. Der Index der ALP war vom zweiten Jahr nach der Diagnosestellung an stets normal.

Fall 3: 48jähriger Mann, N.N., geboren am 28.5.1922, Beamter. Er gab an, nie ernstlich krank gewesen zu sein.

Anlässlich einer freiwilligen Reihenröntgenuntersuchung wurde ein pathologischer Befund festgestellt. Herr N. wurde deshalb über seinen Hausarzt am 11.3.1970 in unsere Klinik eingewiesen.

Es bestanden keine Beschwerden. Die körperliche Untersuchung war unauffällig.

Blutbild, Blutkörperchengeswindigkeit, alkalische Serum-Phosphatase, - Glutamatoxalacetattransaminase, - Glutamatpyruvattransaminase, - Elektrophorese- und -Immun-elektrophorese fielen normal aus. Der Index der ALP lag bei 71 (obere Normgrenze).

Der Tuberkulintest war bei 10 Tuberkulineinheiten (gereinigtes Tuberkulin) positiv.

Die Thoraxübersichtsaufnahme zeigte eine feine netzförmige Zeichnung im Bereich beider Obermittelgeschosse unter Auslassung der Lappenperipherie und der Untergeschosse. In dem feinen Netzwerk waren verstreut diskrete, bis zu 2 mm große Knötchen.

Knöcherner Schädel, knöcherner Thorax, die Extremitätenknochen, eine Sternalmark- und eine laparoskopisch-histologische Leberuntersuchung waren unauffällig.

Die Bronchoskopie zeigte ein normales Bronchialsystem.

Bei der Thorakoskopie wurde eine feine reticulär-fleckförmige Anthrakose neben gelegentlichen, flächenartigen weißlichen Einlagerungen in der Pleura visceralis gesehen. Die Pleura parietalis war frei. Die histologische Untersuchung einer Probeexcision aus dem linken Oberlappen zeigte subpleurale und perivaskulär betonte Staubablagerungen mit geringer Fibrose. Eine Diagnose ließ sich daraus nicht stellen.

Es wurde eine linksseitige offene Lungenbiopsie (Minithorakotomie) angeschlossen. Dabei zeigte sich die Lingula palpatorisch frei, in den anderen Oberlappen-segmenten wurden hingegen etwa 5 mm große knotige Herdchen in gruppenförmiger Anordnung getastet. Es wurde

von dort eine Probeexcision entnommen, deren Größe etwa 2 x 1 x 0,5 cm betrug. Daraus wurde patho-histologisch die Diagnose einer Histiocytosis X gestellt.

Herr N. wurde acht Wochen lang mit täglich 300 mg Cyclophosphamid intravenös behandelt. Darunter kam es zu keiner röntgenologisch faßbaren Befundveränderung.

Der Patient erhielt nunmehr täglich 40 mg Fluocortolon oral, das nach vier Wochen auf 20 mg pro die reduziert wurde. Mit dieser Dosis wurde der Patient in ambulante Weiterbehandlung entlassen.

Erster röntgenologisch faßbarer Befundregreß stellte sich nach zweimonatiger Corticosteroidtherapie ein, ein weiterer nach fünf Monaten. Der Index der ALP lag zu dieser Zeit bei 81. Sechs Monate später war im Thoraxröntgenbild eine minimale Verstärkung der normalen Lungenzeichnung als Residuum des Anfangsbefundes festzustellen. Die vorher vorhandenen nodulären Herde hatten sich restlos zurückgebildet. Die ALP war parallel dazu auf einen Index von 9 gesunken. Nach weiteren sechs Monaten Therapie mit 10 mg Fluocortolon zeigte sich der gleiche Befund, der Index der ALP war weiterhin normal. Die Corticosteroidtherapie wurde nach einer Gesamtbehandlungsdauer von 24 Monaten daraufhin abgebaut. Die folgenden achtzehn Monate ohne Therapie erbrachten keinerlei Hinweise für erneute Befundzunahme. Der Index der ALP blieb ständig im unteren Normbereich.

Subjektive Beschwerden hatte der Patient während der gesamten Beobachtungszeit nicht.

Fall 4: 21jähriger Mann, St.K., geboren am 20.11.1949, Feinmechaniker. Im elften Lebensjahr wurde eine Tonsillektomie durchgeführt, weitere Krankheiten sind nicht durchgemacht worden.

Im Februar 1969 wurde anlässlich einer Routineschulröntgenuntersuchung ein auffälliger Lungenbefund festgestellt. Der Patient wurde zur Klärung in eine auswärtige Klinik eingewiesen. Außer einer geringen Mattigkeit bestanden damals keine subjektiven Beschwerden. Die körperliche Durchuntersuchung ergab einen unauffälligen Befund.

Venenblutuntersuchungen: Blutkörperchensenkgeschwindigkeit 12/23 mm, Leukocyten 11.000 pro Kubikmillimeter, sonst unauffälliges Blutbild. Serumglutamatoxalacetattransaminase und Serumglutamatspyruvattransaminase waren normal. Der Tuberkulintest war bei 10 Tuberkulineinheiten (gereinigtes Tuberkulin) positiv.

In der Thoraxübersichtsaufnahme stellten sich über beiden Lungen reticulär-noduläre Veränderungen unter Bevorzugung

beider Oberfelder dar. Die einzelnen Knoten waren etwa 5 mm im Durchmesser groß.

Zur Klärung der Diagnose wurde eine linksseitige offene Lungenbiopsie durchgeführt; die histologische Untersuchung des Lingulabiopats brachte jedoch trotz Hinzuziehung zweier namhafter Pathologen keine diagnostische Klärung.

Unter der Verdachtsdiagnose Sarkoidose wurde eine Prednisolontherapie mit 10 mg täglich eingeleitet. Nach sechs Monaten (September 1969) hatte sich darunter ein deutlicher röntgenologischer Regreß ausgebildet. Insbesondere hatten sich die nodulären Veränderungen zurückgebildet. Dennoch wurde unter erneuter Würdigung der Patho-Histologie des Lingulabiopats ein generalisierter Morbus Hodgkin angenommen, und die Therapie auf Cyclophosphamid (200 mg täglich per os) umgestellt und bis Februar 1970 beibehalten. Ein Röntgenbild vom Februar 1970 dokumentiert eine deutliche Befundzunahme. Insbesondere hatten sich die reticulären Veränderungen verstärkt. Der Patient fühlte sich zunehmend matt und abgeschlagen und entzog sich von da an ärztlicher Behandlung.

Vom März 1970 an verspürte er einen sich ständig verstärkenden Durst, er trank schließlich bis zu 5 Liter täglich und mußte nachts jede zweite Stunde zum Wasserlassen aufstehen. Im September 1970 wurde der Patient in der Lungenklinik des Städtischen Krankenhauses Heckeshorn aufgenommen.

Herr K. klagte über leichte Mattigkeit und mäßigen Husten, seine Hauptbeschwerden bestanden aus quälendem Durst und Pollakisurie, die besonders nachts störend wirkte, da der Patient alle zwei Stunden zum Wasserlassen aufstehen mußte.

Die Laboruntersuchungen im September 1970 ergaben eine Blutkörperchensenkungsreaktion von 20/35 mm, die Leukocyten waren wenig über 10.000 pro Kubikmillimeter vermehrt, das übrige Blutbild zeigte Normalbefunde. Die Serum-Glutamat-oxalacetattransaminase und die Serum-Glutamatpyruvattransaminase, Serum-Harnstoff,- Kreatinin,- Elektrophorese und -Immunoelektrophorese, alkalische Serumphosphatase, die Serumelektrolyte und das Serumeisen waren normal. Das Serumkupfer war mit 180 Mikrogramm/100 Milliliter leicht erhöht. Der Index der ALP war mit 71 an der oberen Normgrenze.

Der Tuberkulintest war bei 100 Tuberkulineinheiten (gereinigtes Tuberkulin) positiv.

Der Patient trank täglich bis zu sieben Liter Flüssigkeit,

und der Urin hatte bei normalem Harnstatus ein spezifisches Gewicht von 1004.

Das Thoraxröntgenbild zeigte im September 1970 über beiden Lungen Veränderungen im Sinne einer Honigwabenlunge:

Multiple, bis zu 8 mm im Durchmesser große Bläschen mit deutlichem, abgrenzbaren Rand, dazwischen vereinzelt bis 4 mm große, nicht ganz scharf begrenzte, runde Knötchen.

Bei der Thorakoskopie sah man vorwiegend im Oberlappen gelegene, grauweiß durch die Pleura schimmernde Herde, sowie kleine, sich über das Pleuraniveau erhebende Bläschen. Die Pleura parietalis war unauffällig; ein Erguß fand sich nicht.

Die histologische Untersuchung der dabei aus der Lunge entnommenen Probeexcisate, die etwa 3-4 mm im Durchmesser groß waren, zeigten ein leukocytenreiches Granulationsgewebe mit einem mittelgroßblasigen Emphysem bei teilweiser Fibrose der Pleura. Diese Veränderungen gaben weitere Hinweise für den klinisch-röntgenologisch erhobenen Verdacht auf eine Histiocytosis X, konnten ihn aber nicht beweisen. Die gewonnenen Gewebsstückchen waren zu klein.

Die Diagnose ließ sich schließlich eindeutig durch die erneute Durchmusterung der herangezogenen Präparate von der Lingulabiopsie 1969 stellen; es handelte sich um eine Histiocytosis X.

Der Diabetes insipidus wurde mit Hypophysin (anfangs als intramuskuläre Injektion, später als Schnupfpulver) eingestellt. Weiterhin erhielt der Patient vier Wochen lang täglich 40 mg Prednisolon, von der fünften Woche an 20 mg Prednisolon, dessen Dosis nach insgesamt acht Wochen weiter abgebaut wurde. Der erste röntgenologisch faßbare Befundregreß war nach acht Wochen zu verzeichnen. Die Begrenzungen zwischen den einzelnen Bläschen sowie die anfangs minimal vorhandenen Knötchen bildeten sich deutlich zurück. Nicht zuletzt dies war ein klares Zeichen, daß die Krankheit noch aktiv war.

Während des stationären Aufenthaltes trat zweimal ein rechtsseitiger Spontanpneumothorax auf. Der erste ließ sich mittels Saugdrainage leicht beseitigen. Der zweite ließ die Lunge durch eine Saugdrainage nur schwer zur Adhärenz bringen. Es wurde deshalb eine rechtsseitige Pleurektomie angeschlossen, die komplikationslos verlief. Überraschenderweise zeigten sich dabei, obgleich aufgrund der vorausgegangenen Prednisolontherapie im rechtsseitigen Lungenfeld ein Regreß zu verzeichnen war, auf der Pleura parietalis bis 4 mm starke, auf einem Areal von 8-10 cm Durchmesser

verteilte weißliche Plaques, die sich histologisch als florides Substrat der bekannten Krankheit auswiesen. Nach einer postoperativen Pause von drei Wochen erhielt der Patient weiterhin Prednisolon und wurde bei subjektivem Wohlbefinden in ambulante Beobachtung und Therapie entlassen. Bei den Halbjahreskontrollen zeigte sich anfangs Stabilität, seit einem Jahr jedoch deutliche Ausbildung eines großbullösen Emphysems in beiden Oberlappen, wobei einzelne Blasen bis zu 6 cm im Durchmesser groß sind.

Der Diabetes insipidus ist mit Depotpitressin, das intramuskulär injiziert wird, gut eingestellt (etwa drei Vögtlin-Einheiten pro Tag). Der Patient fühlte sich die ganze Zeit über subjektiv wohl. Der Index der ALP blieb im mittleren Normbereich.

Fall 5: 9jähriges Mädchen, C.R., geboren am 22.9.1960, Mit acht Jahren Varizellen, sonst keine Krankheiten außer einer Neigung zu "Erkältungen". Das Kind wurde nach der Geburt mit BCG Schutzgeimpft.

Anlässlich eines einmaligen Anfalls von etwas Atemnot wurde eine erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit festgestellt. Daraufhin wurde eine Thoraxübersichtsaufnahme angefertigt, die einen linksseitigen Pleuraerguß zeigte. Die Patientin wurde in ein Kinderkrankenhaus eingewiesen. Zur Klärung der Diagnose wurde das Mädchen von dort aus am 11.9.1969 in die Lungenklinik des Städtischen Krankenhauses Heckeshorn verlegt.

Subjektive Beschwerden bestanden nicht. Die körperliche Untersuchung zeigte keinen weiteren pathologischen Befund.

Die Blutsenkung war mit 59/84 mm erhöht, Blutbild, Serum-Glutamatoxalacetattransaminase, - Bilirubin, - Harnstoff, - Kreatinin und -Elektrophorese waren im Normbereich. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit war mit 20/42 mm, der Index der ALP war mit 258 deutlich erhöht.

Der Tuberkulintest fiel bei 100 Tuberkulineinheiten positiv aus.

Auf der Thoraxübersichtsaufnahme zeigte sich ein linksseitiger Pleuraerguß. Nach Funktion stellte sich eine bis zu 7 mm dicke Pleuraschwarte, die von der Oberlappenspitze bis zur Basis der linken Lunge reichte, sowie ein basaler Rundherd von 1,5 cm Durchmesser dar. Das übrige Lungenparenchym war unauffällig (Abb. 3). Der Pleuraerguß hatte ein Gesamteiweiß von 4,6 g/100 ml. Zytologisch fanden sich darin Lymphozyten, Erythrozyten und einige eosinophile Leukozyten.

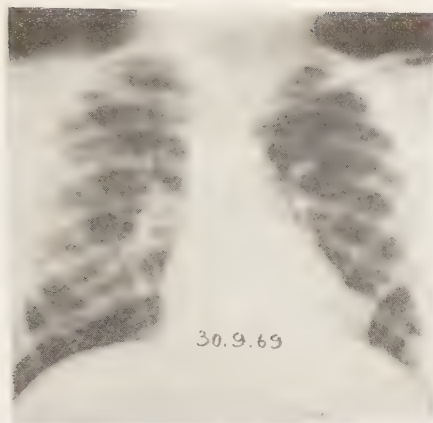


Abb. 3. Fall 5, Pat. C.R., geb. 22.9.1960, Thoraxübersichtsaufnahme vom 30.9.1969: Pleurale Form der Histiocytosis X

Die Röntgenuntersuchung des Skeletts, eine Sternalmarkuntersuchung sowie die Bronchoskopie waren ohne Auffälligkeiten.

Bei der Thorakoskopie zeigte sich die gesamte Pleura parietalis durch gelblich-weiße, unregelmäßige Massen verändert, die besonders deutlich im paravertebrale Bereich ausgebildet waren und sich aus Knoten zusammensetzten, die eine Größe bis zu 2,5 x 3 x 2 cm hatten. Im Unterlappen sah man eine gegen die Umgebung gut abgesetzte Verdichtung von ca. 1,5 cm Durchmesser. Die Pleura visceralis war ansonsten unauffällig. Die entnommenen Gewebeproben, die bis zu 0,4 cm im Durchmesser groß waren, ergaben histologisch Hinweise für Histiocytosis X.

Zur Sicherstellung der Diagnose wurde eine Thorakotomie angeschlossen. Hierbei konnten palpatorisch und makroskopisch die thorakoskopisch erhobenen Befunde bestätigt werden. Es wurde eine partielle Pleurektomie vorgenommen; außerdem wurde der Rundherd aus dem linken Unterlappen in Form einer Keilresektion entfernt. Aus dem gewonnenen Material ließ sich histologisch die Diagnose einer Histiocytosis X stellen.

Vor der endgültigen Diagnosestellung war unter der Verdachtsdiagnose einer tuberkulösen Pleuritis exsudativa neben einer dreifach kombinierten antituberkulösen Chemotherapie (Isoniazid, Streptomycin, Ethambutol) eine Fluocortolontherapie vorgenommen worden. Das Kind hatte dabei über 40 Tage 40 mg in absteigender Dosierung (alle fünf Tage 5 mg Fluocortolon weniger) erhalten. Darunter normalisierte

sich die erhöhte Körpertemperatur; ein Nachlaufen des Exsudates blieb aus. Nach Absetzen dieser Therapie kam es zu erneutem Temperaturanstieg bis nahe 40 Grad Celsius und erneutem Ansteigen des Pleuraergusses.

Nach erfolgter endgültiger Stellung der Diagnose wurde nach einer zweiundzwanzigtägigen Corticosteroidpause, in der das Kind ständig Temperaturen bis zu 38 Grad Celsius hatte, erneut mit Fluocortolon, 60 mg täglich oral begonnen. Zusätzlich erhielt das Kind einmal pro Woche 1,5 mg vincristin intravenös. Diese Therapie wurde über fünf Wochen hinweg verabfolgt. Danach wurde das Kind bei schrittweiser Herabsetzung der Corticosteroiddosis auf 20 mg in ambulante Weiterbehandlung entlassen. Das Kind hatte zu diesem Zeitpunkt ein deutliches Cushing-Bild entwickelt.

Das Kind wurde dann poliklinisch auswärts noch acht Monate lang mit einem Corticosteroid in abfallender Dosierung behandelt.

Der röntgenologische Befund verschlechterte sich nicht; die anfänglich erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit normalisierte sich. Fieber trat nicht mehr auf. Bei einjähriger Beobachtung blieb dieser Befund stabil. Das Kind fühlte sich subjektiv wohl.

Fall 6: 17jähriger Mann, M.S., geboren am 3.9.1956, Lagerarbeiter. Als Kind wurde Herr S. mit BCG Schutzgeimpft. 1965 wurden eine Appendektomie und eine Tonsillektomie durchgeführt. Sonst war der Patient nie ernsthaft krank.

Herr S. wohnt in einem Heim und wurde deshalb regelmäßig halbjährlich geröntgt. Das letzte Routine-Thoraxröntgenbild vom 28.1.1973 war ohne pathologischen Befund.

Herr S. hat seit etwa neun Monaten unter einem hartnäckigen trockenen Husten zu leiden. Deshalb wurde im Juli 1973 eine erneute Thoraxröntgenuntersuchung veranlaßt. Die Aufnahme zeigte einen auffälligen Befund.

Unter der Verdachtsdiagnose Lungentuberkulose wurde Herr S. am 27.7.1973 in die Lungenklinik des Städtischen Krankenhauses Heckeshorn eingewiesen. Außer dem Husten wurden keine Beschwerden angegeben. Die körperliche Untersuchung ergab keinen pathologischen Befund.

Blutbild, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, alkalische Serum-Phosphatase, Serum-Glutamatoxalacetattransaminase, -Glutamypyruvattransaminase, -Bilirubin, -Elektrophorese und -Immunoelektrophorese, -Kreatinin, -Harnstoff und -Elektrolyte, -Cholesterin sowie -Eisen und -Kupfer waren im Normbereich. Der Index der ALP war mit 122 deutlich

erhöht.

Der Tuberkulintest war bei 1 Tuberkulineinheit positiv.

Die Thoraxübersichtsaufnahme zeigte multiple noduläre Veränderungen über beiden Lungen mit Bevorzugung der Ober- und Mittelgeschosse. Die einzelnen Knötchen waren bis zu 3 mm im Durchmesser groß.

Die Röntgenuntersuchung des Skeletts und das Sternum waren unauffällig. Da die ppHX aufgrund der bisher gewonnenen Erfahrungen von vornherein in die Differentialdiagnose eingeschlossen wurde, wurden auf eine Bronchoskopie und Thorakoskopie verzichtet.

Es wurde eine linksseitige offene Lungenbiopsie durchgeführt. Dabei palpizierte man im Bereich der Lingula und weniger ausgeprägt im Bereich des linken Unterlappens bis zu 3 mm große, sehr derbe, scharf gegen die Umgebung abgesetzte Knötchen. Es wurde aus der Lingula ein 2 x 3 cm großes Resektat entnommen. Die Knötchen zeigten sich im Anschnitt grau-weißlich. Aus dem Biopat konnte histologisch eine Histiocytosis X gesichert werden.

Der Patient wurde daraufhin während der ersten vier Wochen mit täglich 40 mg, in den darauffolgenden vier Wochen mit 20 mg Fluocortolon behandelt.

Bereits nach einem Monat ließ sich ein deutlicher röntgenologischer Regreß der knötchenförmigen Veränderungen feststellen. Nach dem zweiten Therapie Monat war ein weiterer Regreß zu konstatieren. Die Medikation wurde deshalb auf 10 mg Fluocortolon herabgesetzt, und der Patient in ambulante Weiterbehandlung entlassen.

Er war beschwerdefrei geworden. Der Husten hatte deutlich nachgelassen. Der Patient wird ambulant beobachtet und weiterbehandelt.

3.3.2 Ergebnisse

3.3.2.1 Symptomatik

Das Alter der Patienten betrug bei Diagnosestellung 9, 17, 21, 26, 48 bzw. 52 Jahre. Das Durchschnittsalter lag bei 28,8 Jahren. Zwei Patienten waren weiblichen, vier männlichen Geschlechts. Die allgemeine Vorgeschichte ließ kein Charakteristikum erkennen. Bei der speziellen Anamnese fielen dreimal Husten, zweimal Mattigkeit, zweimal Gewichtsverlust und einmal Belastungsdyspnoe auf (Tab. 4). Die körperliche Untersuchung ließ keinen krankheitstypischen Befund erkennen.

Tabelle 4. Zusammenstellung von klinischen Symptomen

	Alter in Jahren	Geschlecht	Beschwerden	Gewichtsabnahme in kg und Monaten
G.P., Fall 1	26	m.	-	4/15
E.D., Fall 2	52	w.	Husten, Dyspnoe, Mattigkeit	7/12
N.N., Fall 3	48	m.	-	-
St.K., * Fall 4	20	m.	Mattigkeit	-
**	21	m.	vermehrte Mattigkeit, Husten	-
C.R., Fall 5	9	w.	Fieber (bis 39,6° Celsius)	-
M.S., Fall 6	17	m.	Husten	-

* Anfangsbefunde

** Befunde bei Aufnahme in der Lungenklinik Heckeshorn

3.3.2.2 Venenblutuntersuchungen

Sie ergaben dreimal eine erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (Tab. 5). Die Leukocyten waren zweimal über 10.000 pro Kubikmillimeter vermehrt. Serumglutamatoxal-

Tabelle 5. Befunde bei stationärer Aufnahme

	BSG	Gesamt- leukocyten- zahlen	Index der ALP	Tuberkulin- test	Thoraxröntgen	Diabetes insipidus	Knochen- befall	Spontan- pneumo- thorax
G.F., Fall 1	6/15	6600	152	10 T.E.+	Multiple reticulo-noduläre Herde	-	-	-
E.D., Fall 2	35/65	10600	123	100 T.E.+	Wie Fall 1	-	-	-
N.V., Fall 3	5/20	9300	71	10 T.E.+	Reticuläre Herde	-	-	-
St.K., Fall 4	12/23	11000		10 T.E.+	Wie Fall 1 und 2	-	-	-
**	20.35		71	100 T.E.+	Honigwabenhülle u. Knötchen	Vorhanden	-	Zweimal rechts
C.R., Fall 5	59/84	7200	258	100 T.E.+ ***	Pleuraerguß, -Schwarte u. Rundherd links	-	-	-
M.S., Fall 6	7/20	8300	122	1 T.E.+ ***	Wie Fall 1 und 2	-	-	-

* Anfangsbefunde

** Befunde bei Aufnahme in der Lungenklinik Heckeshorn

*** Nach BCG-Impfung

acetattransaminase, Serumglutamatpyruvattransaminase und alkalische Serumphosphatase waren stets im Normbereich. Serum-Elektrophoresen und -Immunoelektrophoresen zeigten keine Normabweichungen. Der Index der ALP war viermal deutlich und zweimal leicht erhöht (Tab. 5).

3.3.2.3 Sternalpunktat und Tuberkulintest

Das Sternalmark ließ in den fünf untersuchten Fällen keine Normabweichungen erkennen.

Die mit gereinigtem Tuberkulin ermittelte Hautreaktion war dreimal bei 100 Tuberkulineinheiten, zweimal bei 10 Tuberkulineinheiten und einmal bei 1 Tuberkulineinheit positiv (Tab. 5). Fall 5 (100 Tuberkulineinheiten positiv) und Fall 6 (1 Tuberkulineinheit positiv) waren BCG-geimpft.

3.3.2.4 Röntgenologische Veränderungen

Die Thoraxröntgenuntersuchungen zeigten in fünf Fällen einen beiderseitigen pathologischen Befund, nur in einem Fall einen einseitigen (Tab. 5). Viermal (Fall 1, Fall 2, Fall 6 sowie Fall 4 im Jahre 1969) war das Lungenparenchym diffus von multiplen, kleinen, bis zu 5 mm großen Knötchen durchsetzt, dazwischen zeigte sich ein verstärktes, jedoch sehr feines Reticulum (Abb. 1). Diese reticuläre Zeichnung überwog bei Fall 3 ganz eindeutig, hier zeigten sich nur wenige, allenfalls bis zu 2 mm große Knötchen. Bei Fall 1, 2, 3 und 6 waren die Ober- und Mittelfelder bevorzugt befallen, wobei das Maximum der Ausprägung jeweils in den Mittelgeschossen lag. Am wenigsten waren beide Untergeschosse verändert. Dies zeigte sich ganz ausgeprägt bei Fall 3, wo beide Untergeschosse völlig frei waren. Außerdem war bei Fall 1, 2, 3 und 6 die äußerste Peripherie weniger befallen.

Verschiedene Grade der Ausbildung einer Honigwabenlunge

fanden sich im Verlauf von Fall 4: Etwa 0,4 bis zu 3-4 cm Durchmesser betragende Aufhellungen mit deutlich sichtbaren Begrenzungen, zum Teil mit kleinen, bis zu 0,4 cm großen Knötchen kombiniert. Davon abweichend stellte sich der Röntgenbefund von Fall 5 dar (Abb. 5). Hier lag neben einem linksseitigen, mäßig großen Pleuraerguß, eine bis zu 7 mm dicke Pleuraschwarte über der gesamten linken Lunge vor. Außerdem fand sich in der Basis der linken Lunge ein kreisrunder, homogener und gut abgegrenzter Herd von 1,5 cm Durchmesser. Die rechte Lunge war frei.

Die röntgenologischen Veränderungen im Fall 6 können, da eine sechs Monate vor Einweisung angefertigte entsprechende Aufnahme noch keinen pathologischen Befund zeigte, als Frühmanifestation der ppHX angesehen werden. Es scheint berechtigt, die Fälle 1 und 2 sowie im März 1969 auch den Fall 4 mit ihren ähnlichen röntgenologischen Befunden ebenfalls als Frühfälle anzusehen.

Die röntgenologische Untersuchung der Skelettknochen ergab bei allen sechs Patienten keinen pathologischen Befund (Tab. 5).

3.3.2.5 Bronchoskopie und Thorakoskopie

Bei den Bronchoskopien fand sich ohne Ausnahme ein Normalbefund.

Die Ergebnisse der Thorakoskopien zeigten keinen pathognomonischen Befund. Es wurden weißliche Auflagerungen auf der Pleura visceralis in drei Fällen gesehen; Fall 4 wurde im fortgeschrittenen Stadium thorakoskopiert, wobei sich subpleural Emphysemläsionen sehen ließen. Die Pleura parietalis war in allen fünf Fällen frei. Bei dem neunjährigen Mädchen (Fall 5) hingegen war die

parietale Pleura vollkommen durch Gewebswucherungen verändert. Hier war jedoch die viscerale Pleura makroskopisch unauffällig. Die bei der Thorakoskopie entnommenen Biopate waren bis zu 4 mm im Durchmesser groß und erwiesen sich für die histologische Diagnosestellung als zu klein.

3.3.2.6 Offene Lungenbiopsie

Zur Sicherstellung der Diagnose wurde in den Fällen 1,2,3 und 6 eine offene Lungenbiopsie durchgeführt. Bei Fall 4 wurde die Diagnose durch Hinzuziehung der histologischen Präparate der bereits ein Jahr zuvor in einem anderen Hause durchgeführten Lingulabiopsie gestellt. Im Fall 5 wurde die gesamte Pleura costalis operativ entfernt.

In den Fällen 1,2,3 und 6 ließen sich bei der Biopsie zahlreiche kleine, bis zu 5 mm im Durchmesser große, derbe, gut abgegrenzte Knötchen im Lungenparenchym palpieren. Makroskopisch fand sich keine Auffälligkeit. Es wurden jeweils bis zu 2 cm im größten Durchmesser betragende Gewebeproben entnommen. Die feingewebliche Untersuchung dieser Proben erlaubte, die eindeutige Diagnose einer Histiocytosis X auf Anhieb zu stellen.

3.3.2.7 Therapie und Verlauf

Therapeutisch erhielten Fall 1,2 und 6 ausschließlich ein Corticosteroid. Fall 3 bekam sechs Wochen Cyclophosphamid und erst daran anschließend ein Corticosteroid. Fall 4 erhielt zuerst sieben Monate ein Corticosteroid, darauf Cyclophosphamid über fünf Monate. Darauf folgte ein therapiefreies Intervall von sieben Monaten. Erst von diesem Zeitpunkt an - nämlich nach Klärung der Diagnose - wurde von uns systematisch mit einem Corticosteroid weiterbehandelt.

Das neunjährige Mädchen (Fall 5) erhielt über sechs Wochen eine Corticosteroidtherapie und daran anschließend zweieinhalb Monate eine Kombinations-therapie bestehend aus Vincristin und Prednisolon. In einer auswärtigen Poliklinik wurde dann noch über acht Monate hinweg eine ambulante Corticosteroid-therapie durchgeführt. Fall 6 erhielt bis dahin acht Wochen lang ein Corticosteroid (Tab. 6).

Soweit krankheitsbedingte Kriterien erhoben werden konnten, besserten sie sich unter und auch nach Abschluß der Therapie mit einem Corticosteroid: Der Husten verschwand im Verlauf von ein bis eineinhalb Monaten. Die Patienten verloren auch nach Absetzen der Corticosteroidtherapie kein Gewicht mehr. Die Blutkörperchen-senkungsreaktion normalisierte sich. Der erhöhte Index der ALP normalisierte sich in den vier Fällen dauerhaft, Fall 6 kann in dieser Hinsicht noch nicht beurteilt werden. Im Falle 5 des neunjährigen Mädchens wurde dieses Kriterium in der auswärtigen Poliklinik leider nicht weiterverfolgt.

Das Thoraxröntgenbild besserte sich in Abhängigkeit von der Corticosteroidtherapie in den fünf Erwachsenen-fällen; bei dem Kind trat unter Corticosteroidtherapie zumindest keine Verschlechterung auf. Die erste sicher faßbare Befundverbesserung trat in den Fällen 1,3 und 4 nach etwa zwei Monaten Corticosteroidtherapie, nur in den Fällen 2 und 6 bereits nach einem Monat auf. Sie zeigte sich in einer Verkleinerung der nodulären Ver-änderungen, die nach fünfmonatiger Therapie völlig verschwanden, sowie im Diskreterwerden der netzförmigen Parenchymzeichnung. Bei Fall 1 und 2, bei denen am Anfang ein überwiegend noduläres Muster vorgelegen hatte, kann von einer Normalisierung des Thoraxröntgenbildes

Tabelle 6. Beziehung zwischen Corticosteroidtherapie, röntgenologischer Befundrückbildung, und Höhe der AIP bei den 5 Erwachsenenfällen

Monate	5	1	2	3	6	10	15	24	30	36	42	48
G.S., Fall 1	reticulo- nodulär	+	+	++	n	n	n					n
II	152	40	40	163	165		133	42	108		121	19
III					12	12	10	0				
F.S., Fall 2	reticulo- nodulär	+	+	++		n	n					n
II	123			140		70	121	70	61		42	35
III		40	40	10	5	0						
P.N., Fall 3	reticulär	+	±	++		(n)	(n)					(n)
I	71			81		9	33	44	29	21		
II		40	40	20	20	10	10	5	0			
III												
St.K., Fall 4	HWL mit ver- einzelten Knötchen	+	±	+		±	±	±	±	±		±
II	71			81		29	36	28	35	53		E
III		40	40	20	20	20	10	10	10	10	10	10
K.S., Fall 6	reticulo- nodulär	+	++		n							
I	122				150							
II		40	40	20	10							
III												

* Nach sechs Wochen erfolgloser Vorbehandlung mit Cyclophosphamid

** Wechselnde Vorbehandlung (siehe Kasuistik)

Reihe I : Röntgenbefund

Reihe II : Index der AIP

Reihe III : Prednisolonäquivalent in

Milligramm (Tagesdosis)

n Normalisierung

(n) Annähernde Normalisierung

+ Befundverbesserung

++ Deutliche Befundverbesserung

E Keine Veränderung

E Großbullöses Emphysem

HWL Honigwablenunge

gesprochen werden (Abb. 2). Einen ähnlichen Verlauf scheint Fall 6 zu nehmen. Bei Fall 3, wo am Anfang lediglich eine reticuläre Beherrdung zu sehen war mit ganz wenigen, kleinen Knötchen, blieb auch nach Abschluß der Therapie ein feines, jedoch deutlich sichtbares Netzwerk zurück. Fall 4 zeigte bei der ersten, in einer anderen Klinik unter ungeklärter Diagnose durchgeführten Corticosteroidtherapie ein ähnliches Verhalten wie Fall 1,2 und 6, mit denen sich der Anfangsröntgenbefund vergleichen läßt. Nach frühzeitigem Absetzen des Corticosteroids kam es wiederum zu einer deutlichen Befundzunahme unter Verstärkung der streifigen Herde: Die feinen streifigen Netzzeichnungen, die am Anfang vorhanden waren, verstärkten sich deutlich zu einer ausgeprägten Fibrose, gleichzeitig bildeten sich kleine Hohlräume aus. Die erste Befundverschlechterung erfolgte unter Cyclophosphamidtherapie; nach deren Absetzen ging der Befundprogress unverändert weiter. Parallel mit der im Röntgenbefund verfolgbaren Verschlechterung entwickelte sich schließlich nach etwa einjährigem, röntgenologisch gut dokumentierten Verlauf das Vollbild eines Diabetes insipidus. Nach etwa sechzehnmonatiger Verlaufsbeobachtung, die mit Ausnahme der kurzen Corticosteroidbehandlungsphase ständige Verschlechterung zeigte, wurde schließlich im Städtischen Krankenhaus Heckeshorn die Diagnose gestellt und erneut mit einem Corticosteroid behandelt. Ungeachtet des sehr weit fortgeschrittenen Krankheitsbildes kam es darunter zu einer deutlich wahrnehmbaren röntgenologischen Befundverbesserung. Diese Besserung blieb unter bislang drei Jahre währender Corticosteroidtherapie konstant. Die Fälle 1,2 und 3 werden jetzt seit ein (Fall 1 und Fall 3) bis zwei (Fall 2) Jahren ohne Therapie beobachtet. Hinweise für ein Rezidiv der Krankheit finden sich nicht. Fall 4

zeigt als Sekundärfolge eine zunehmende, überwiegend in den Oberfeldern gelegene Degeneration des Lungenparenchyms.

Zusammenfassend kann, wie Tabelle 5 zeigt, festgestellt werden, daß die im Frühstadium behandelten Patienten 1,2,3,6 und kurzfristig auch Patient 4 am Ende der ersten Corticosteroidbehandlungsphase eine fast vollständige Rückbildung der im Thoraxröntgenbild sichtbaren Veränderungen zeigten.

3.3.2.8 Komplikationen

Ein Spontanpneumothorax trat bei dem fortgeschrittenen Fall 4 unter dem röntgenologischen Bilde einer sogenannten Honigwabenglunge (Spillane 1952, Grant und Ginsburg 1955) zweimal auf der rechten Seite auf. Zur Pneumothorax-rezidivprophylaxe wurde deshalb die rechtsseitige Pleurektomie vorgenommen. Hierbei zeigte sich - wie bei der Thorakoskopie - die gesamte rechte Pleura visceralis von feinen, bis zu 2 cm im Durchmesser großen Emphysemläschen durchsetzt. Auffällig war hierbei, daß, obgleich sich röntgenologisch insgesamt unter der Corticosteroidtherapie eine Besserung gezeigt hatte, die Pleura parietalis mehrere weiße, erhabene, bis zu 4 mm starke convexe Plaques aufwies, die histologisch der bekannten Krankheit entsprachen. Der weiter beobachtete Verlauf war hinsichtlich eines Pneumothorax rezidivfrei, die vorhandenen Emphysemläschen nahmen im Januar 1972 (ein Jahr nach der Pleurektomie) deutlich, danach langsamer an Größe zu, was bis jetzt anhält.

Der Diabetes insipidus wurde während der gesamten dreijährigen Beobachtungszeit mit Hypophysenhinterlappenhormon (3 Vögtlin-Einheiten täglich) substituiert und gut

eingestellt. Urin und Trinkmenge sind im Normbereich. Die Patienten werden weiter beobachtet.

4. Diskussion der Ergebnisse

4.1 Die verschiedenen Formen der die Lunge einbeziehenden Histiocytosis X

Da bisher in der Literatur keine einheitliche Definition für die verschiedenen Formen der Histiocytosis X mit Lungenbefall zu finden sind, werden Bezeichnungen wie folgt verstanden:

Pulmonale Histiocytosis X: Allein in den Lungen oder gemeinsam mit Befall anderer Organe vorkommende Form der Histiocytosis X, wobei die Lungen im V o r d e r - g r u n d der Krankheitslokalisation stehen. Bei primär isoliertem Befall der Lungen als ppHX, ansonsten als s e k u n d ä r pulmonale Histiocytosis X bezeichnet.

Histiocytosis X mit Lungenbefall: Im Rahmen einer generalisierten Histiocytosis X festgestellter Lungenbefall, der von untergeordnetem Krankheitswert ist.

In den meisten Veröffentlichungen wird zwischen primärem und sekundärem Lungenbefall nicht unterschieden (Renzetti 1957, Thompson et al. 1958, Bland et al. 1961, Mazze et al. 1961, Williams et al. 1961, Bickers et al. 1962, Crinquette et al. 1963, Lewis 1964, Thompson und Langer 1964, Roland et al. 1964, Chusid 1966, Pernod 1967, Souquet 1967, Turiaf 1969, Weber et al. 1969). Beim Vergleich der hier untersuchten, sicher primär pulmonalen Fälle mit den 75 Patienten, die Lewis (1964) zusammengestellt hat, findet sich, was das sogenannte "klinische Bild" betrifft, eine deutliche Übereinstimmung: Auch bei Lewis ist das führende Symptom Husten, gefolgt von Dyspnoe

und Gewichtsabnahme sowie Mattigkeit und Thoraxschmerzen (siehe Tabelle 2). Ein symptomloser Anfangsbefund kommt in etwa 4% der Fälle vor, was ungefähr unserer Prozentzahl von rund 6% entspricht.

Auch die Häufigkeit des Diabetes insipidus und der Knochenbefall liegen bei Lewis in der gleichen Dimension wie bei unseren Fällen. Ebenso ist der Spontanpneumothorax mit 24% in der gleichen Größenordnung wie in unserer Zusammenstellung. Zu ähnlichen Ergebnissen sind auch Williams et al. (1961) gekommen, die 45 überwiegend primär pulmonale Fälle aus der Literatur zusammenstellten.

Die Geschlechterverteilung ist sowohl bei Lewis als auch bei Williams in grober Annäherung mit 39:6 bzw. 63:12 unseren Fällen ähnlich. Wenn man bedenkt, daß Enriquez et al. (1967) in einer Zusammenstellung sämtlicher Histiocytosis X-Fälle der Mayo-Klinik unter 117 Patienten eine Geschlechterverteilung von männlich zu weiblich wie 2:1 fanden, so dürfte beim Lungenbefall die bekannte Tendenz zur Bevorzugung des männlichen Geschlechts auch hier zum Tragen kommen, unabhängig davon, ob es sich um primär oder sekundär pulmonale Formen handelt.

Die Altersverteilung liegt bei der pphX (ebenso wie bei den Fällen mit sekundärem Lungenbefall, wie aus der Zusammenstellung von Lewis zu folgern ist) deutlich höher als bei der Histiocytosis X allgemein. Fanden Enriquez et al. (1967) bei 117 Patienten allein 81 jünger als fünfzehn Jahre, so geben Williams et al. (1961) in ihrer Zusammenstellung ein Durchschnittsalter von 31 Jahren an. In den eigenen Fällen dominiert das dritte Lebensjahrzehnt, interessanterweise das gleiche, welches als Maximumjahrzehnt

beim Spontanpneumothorax gefunden wird (Hyde 1963, Bernhard et al. 1962). Insgesamt dürfte wohl nicht daran zu zweifeln sein, daß die ppHX ihren Häufigkeitsgipfel um das 30. Lebensjahr hat. In dieser Dimension liegt auch das Durchschnittsalter der eigenen sechs Patienten. Anzunehmen ist, daß der Altersgipfel der sekundär pulmonalen Histiocytosis X ebenfalls in dieser Größenordnung liegt, die Histiocytosis X mit Lungenbeteiligung jedoch sicher bei weit jüngeren Patienten am häufigsten ist, was aus der Zusammenstellung von Enriquez et al. (1967) zu folgern ist. Exakte Zusammenstellungen fehlen jedoch bei diesen letzteren beiden Formen der Histiocytosis X.

4.2 Wertigkeit der Symptome und Laborbefunde

Die drei hervorstechenden Allgemeinsymptome Husten, Mattigkeit und Gewichtsverlust sollten zu unverzüglicher Diagnostik führen. In der Regel sind diese Symptome bei den relativ jungen Patienten jedoch so diskret, daß sie meist als nicht krankheitswertig empfunden werden und deshalb wohl auch nicht Anstoß zu einer intensiven Diagnostik sind. Aus den Literaturangaben geht dies nicht klar hervor; bei den eigenen sechs Fällen war dieser Symptomenkomplex zumindest zum Teil viermal vorhanden (Fälle 1,2,4 und 6). Zur unverzüglichen Diagnosestellung führte dies aber nur bei der 52jährigen Frau (Fall 2); bei dem jugendlichen Fall 6 dauerte der Husten immerhin neun Monate, die beiden Patienten 1 und 4 gaben hingegen eine subjektive Symptomatik nur auf Befragen an. Dies stimmt in etwa mit den Angaben von Lewis et al. (1964) überein, die in ihrer Literaturzusammenstellung bei 26 durch Routineröntgenaufnahmen gefundenen pulmonalen Histiocytosen nur fünf wirklich symptomlos fanden. Hier

wird auch die Erklärung für die Häufung symptomloser Fälle in der Zusammenstellung von Williams et al. (1961) liegen.

Während aus den Einzelveröffentlichungen meist hervorgeht, daß die häufigsten Symptome milder Husten, geringfügiger Auswurf und mäßige Dyspnoe sind (Auld 1957, Anderson und Foraker 1959, Nadeau et al. 1960, Mazze et al. 1961, Thompson und Langer 1964, Beumer und Porton 1965) zeigt die Zusammenstellung sämtlicher Fälle eindeutig, daß die führenden Symptome Husten, Mattigkeit und Gewichtsabnahme sind, wie dies auch Fall 1, 2 und 4 deutlich zeigen. Die mäßige Ausprägung dieser Symptome bei jungen Menschen erklärt das lange Intervall zwischen erster Symptomatik und Stellung der Diagnose. Inwieweit die gelegentlich berichtete und bei unseren Fällen 2 und 4 gefundene Leukocytose sowie die Erhöhung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (Fälle 2, 4 und 5) durch die hier diskutierte Krankheit bedingt sind, läßt sich auch nach Durchsicht aller veröffentlichten Fälle nicht sagen. Auch unter Hinzuziehung größerer Statistiken von primär generalisierten Formen finden sich nur widersprechende Ergebnisse: Avery (1957) fand bei 40 Fällen keinerlei blutchemische Veränderung, Enriquez et al. (1967) fanden hingegen in etwa 30% von über 100 Fällen eine deutliche Anämie, und in 10% der Fälle sogar Leukopenie. Von Koppenfels (1972) beobachtete bei der primär ossären Form der Histiocytosis X in etwa 30% der Fälle hingegen eine Leukocytose. Bei der ppHX weisen zwar verschiedene Autoren (Mazze et al. 1961, Nadeau et al. 1960, Turiaf 1969) ausdrücklich auf erhöhte Blutkörperchensenkungsreaktion und Leukocytose hin, was aber wohl als Einzelbeobachtungen angesehen werden muß. Da bei den

veröffentlichten Fällen nur 39mal die Blutkörperchensenkungsreaktion angegeben wurde, wobei sie immerhin 30mal normal war, läßt sich eine schlüssige Aussage kaum machen. Ebenso ist es bei den Leukocytenzahlen, wobei unter 85 Fällen zwölfmal eine Leukocytose von mehr als 10.000/Kubikmillimeter angegeben wurde. Für die Korrelation von Blutkörperchensenkungserhöhung und Leukocytose mit der ppHX sprechen bei den eigenen Fällen neben den primären Erhöhungen bei Fall 2 und Fall 5 besonders der Verlauf von Fall 4. Der bei Beginn der Krankheit gefundene Blutsenkungswert von 12/23 mm hatte sich mit zunehmender Ausprägung der Krankheit bei der Aufnahme in unserm Haus nach etwa eineinhalbjährigem Verlauf nahezu verdoppelt. Die eingangs gefundene Leukocytose war ebenfalls noch vorhanden. Da der Patient bis dato noch unter Corticosteroiden steht, kann der Verlauf in dieser Hinsicht noch nicht beurteilt werden. Fall 2 zeigte nach Absetzen der Corticosteroidmedikation Werte im Normbereich. Eine Normalisierung der erhöhten Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit konnte auch bei Fall 5 verzeichnet werden, wobei allerdings der starke Anfangsanstieg auf den Pleurabefall zurückgeführt werden kann, da wohl jede exsudative Pleuritis unabhängig von der Ätiologie mit erhöhter Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit einhergeht (Kunz 1968). Nach Abwägung aller differierenden Argumente scheint aufgrund der eigenen Fälle die Aussage berechtigt, daß die ppHX "nicht selten" mit erhöhter Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und Leukocytose über 10.000 pro Kubikmillimeter einhergeht. Eosinophilie hingegen wurde in keinem Fall gefunden. Auch in größeren Zusammenstellungen finden sich keinerlei Belege dafür, daß die Ansicht einer krankheitskorrelierten Eosinophilie im peripheren Blut, worauf Mazze et al. (1961)

und Nadeau et al. (1960) hinweisen, aufrecht erhalten werden kann.

Der Index der ALP ist bei zahlreichen, ätiologisch recht unterschiedlichen Krankheiten erhöht (Merker und Heilmeyer 1960, Merker 1964, Schwier 1967). Da die spezifische Funktion der ALP unbekannt ist (Schwier 1967), läßt sich eine ursächliche Erklärung bisher nicht finden. Auch bei der ppHX wird man es bei der Deskription dieses Phänomens bewenden lassen müssen. Da erhöhte ACTH-Spiegel oder die Zuführung von Nebennierenrindenhormonen zu einer Erhöhung des Index der ALP führen können (Tanaka et al. 1960, Merker 1964) ist der Aussagewert der Indices während der Therapiephase begrenzt. Insgesamt steht das Verhalten der ALP bei ppHX im Widerspruch zu den interessanten Beobachtungen von Tanaka et al. (1960), daß Krankheiten, die auf Nebennierenrindenhormontherapie ansprechen nicht mit einer Erhöhung des Index der ALP einhergehen. Offenbar ergibt sich hier ein echter krankheitskorrelierter Parameter, der neben dem Thoraxröntgenbild (respektive entsprechenden klinischen Befunden bei anderen Formen der Histiocytosis X) wohl eine gute quantitative Fassung der Aktivität erlaubt. Eigenartigerweise sind im Zusammenhang mit der Histiocytosis X bisher Untersuchungen des Index der ALP nicht beschrieben worden. Ganz besonders interessant wäre eine Untersuchung bei Patienten mit primär generalisierter Histiocytosis X, wobei dann durch eine weitaus größere Fallzahl eine klarere Aussage über den Wert dieser Untersuchung zu machen wäre. Sollte es sich bestätigen, daß die Histiocytosis X in der Regel mit erhöhtem Index der ALP einhergeht, so wäre dies auch von differentialdiagnostischer Bedeutung; die am ehesten

differentialdiagnostisch zu erwartende Krankheit, die Sarkoidose, geht in der Regel mit normalem Index der ALP einher (Atay 1971).

4.3 Die Bedeutung des Thoraxröntgenbildes

Zentrale Bedeutung für die Krankheitserkennung sowie für die Verlaufsbeobachtung hat das Thoraxröntgenbild. Der Befund kann, wie Fall 3 und Fall 6 zeigen, außerordentlich diskret sein; der überraschend massive Röntgenbefund, wie ihn Gurtner und Gloor (1971) als für die ppHX typisch beschreiben, ist vom Verlauf abhängig. Er kann gegenüber der subjektiven Symptomatik recht massiv sein, wie Fall 4 im fortgeschrittenen Stadium zeigt, ein ähnliches Verhalten, wie wir es auch bei der Sarkoidose sehen (Thompson und Langer 1964, Radenbach und Matthiessen 1974). Vermutlich liegt dies aber weniger an der besonderen Krankheitscharakteristik, als vielmehr daran, daß Patienten im jungen Erwachsenenalter außerordentlich kompensationsfähig sind. Ein ausgesprochenes Frühstadium liegt bei Patient 6 vor. Rossenbeck (1967) vermutete, daß im Gegensatz zu den zerebralen und ossären Formen der Histiocytosis X die pulmonale Histiocytosis X primär diffus beginnt. Das kann durch Fall 6 eindeutig bestätigt werden. Ausnahmen gibt es jedoch zweifellos: So begann Fall 5 nicht intrapulmonal diffus (Abb. 3). Cruthirds und Johnson (1966) beschreiben ebenfalls einen Patienten mit einem intrapulmonalen Rundherd, der sich nach operativer Entfernung als Histiocytosis X herausstellte. In der Regel aber ist die ppHX eine primär disseminierte Lungenkrankheit. Die Feststellung der Thoraxröntgenbildveränderungen gibt in allen Fällen den entscheidenden Anstoß zur Stellung der Diagnose. Die Röntgenbefunde unserer Fälle 1,2,4 und 6 (Abb. 1) entsprechen

ziemlich genau den Charakteristika wie sie Thompson und Langer (1964) angaben. Eindeutig läßt sich dabei der klare Frühfall (Fall 6) und der eindeutige Spätfall (Fall 4) dokumentieren. Eindrucksvoll erscheint der lückenlos röntgenologisch dokumentierte Verlauf von Fall 4: Der zufällig entdeckte reticulo-noduläre Befund 1969 (der in seiner Ausprägung dem sicheren "Frühfall", Patient 6, entspricht) und über die Entwicklung einer Honigwabenlunge vier Jahre später die Ausbildung eines großbullösen Emphysems. Betrachtet man darüber hinaus Fall 3 (feine, mit nur ganz wenigen Knötchen durchsetzte reticuläre Herde) und Fall 5 (Rundherd und Pleuraver-schwartung), so stellt sich die gesamte mögliche Röntgen-morphologie der Krankheit dar. Wie die Literaturzusammen-stellung zeigt, ist aber der Fall 5 (Abb. 3) als ausge-sprochene Rarität anzusehen. Einesteils ist der isolierte Rundherdbefund im linken Unterlappen sehr selten (ein ähnlicher Fall wird lediglich von Cruthirds und Johnson 1966, und im weiteren Sinne auch von Depowski et al. 1970 beschrieben). Weiterhin als Rarität zu werten ist der überwiegende Befall der Pleura parietalis. Dieser Befund wird nirgendwo beschrieben. Aus dieser Pleurabeteiligung resultiert die dritte Besonderheit, der Pleuraerguß. Ein Begleiterguß bei einer ppHX wurde bisher nur einmal in der Weltliteratur beschrieben (Matlin et al. 1972). Die von Ackermann (1947), Orchard (1950) sowie Diamond und Clark (1965) beschriebenen drei Fälle sind dagegen hinsichtlich des Lungenbefalls sekundärer Natur. Hinweise auf den Eiweißgehalt des Ergusses geben nur Matlin et al. (1972). Bei ihnen handelte es sich ebenso wie bei unserem Fall 5 um einen Erguß von hohem Eiweißgehalt, also ein Exsudat. Zytologisch fanden wir im Gegensatz zu Ackermann (1947) keine Schaumzellen im Erguß, vielmehr vorwiegend

Lymphozyten. Der Fall von Matlin zeigte ebenso wie der unsrige eine Beteiligung der Pleura parietalis. Wie häufig jedoch der Befall der Pleura parietalis zu einem Pleuraerguß disponiert, muß dahingestellt bleiben. Bei Fall 4 fand sich bei der rechtsseitigen Pleurektomie, die wegen der rezidivierenden Pneumothoraces durchgeführt wurde, nach immerhin schon sechs Monate langer Corticosteroidtherapie ein plaqueförmiger Befall der Pleura parietalis, ohne daß sich ein Erguß ausgebildet hatte. Obgleich die Plaques zum Teil eine Dicke von 4 mm erreichten und ein Areal von etwa 8 cm im Durchmesser bedeckten, waren die Thoraxröntgenbilder ohne Hinweis auf pleurale Veränderungen. So kann einesteils von röntgenologisch fehlenden Zeichen einer pleuralen Verschattung nicht zwingend auf den fehlenden Befall der parietalen Pleura geschlossen werden (wie das nach Radenbach und Matthiessen 1974 auch bei der Sarkoidose der Fall ist); andererseits geht offenbar der Pleurabefall nicht stets mit einem Erguß einher.

Die Beobachtungen von Turiaf und Basset (1967) sowie Dunmore und El Khoury (1964), daß die Untergeschosse im Röntgenbild weniger befallen sind, stimmt mit unseren Fällen 1, 2, 3 und 6 (Abb. 1) überein. Auch der Fall von Hain (1968) scheint, wie aus der Deskription des Röntgenbefundes hervorgeht, dieses Charakteristikum zu zeigen. Unser Fall 3 zeigt das besonders ausgeprägt, die Untergeschosse waren hier gänzlich frei. Der Thorakoskopiebefund im Fall 4 deutete ebenfalls in diese Richtung: Der rechte Oberlappen war eindeutig stärker befallen. Leider wurde dieser Eindruck bei den offenen Biopsien nicht stets untermauert, da wegen der Kleinheit des Thorakotomieschnittes jeweils nur geringe Lungenparenchympartien palpatorisch untersucht werden konnten. Hinweise fanden sich aber im Fall 6, wo der Unterlappen

palpatorisch eindeutig weniger befallen war, sowie im Fall 3, wo in der Lingula ebenfalls keine Knötchen zu tasten waren. Auch der von Rossenbeck (1967) autoptisch untersuchte Fall hatte eindeutig den Hauptbefund in beiden Oberlappen. Die Annahme des überwiegenden Befalls der oberen Lungenanteile scheint also durchaus berechtigt.

Die bei Fall 4 zu beobachtende ständig fortschreitende Rarefizierung des Lungenparenchyms in beiden Oberlappen im Sinne eines großbullösen Emphysems kann nicht unmittelbar mit der zugrundeliegenden Krankheit in Zusammenhang gebracht werden. Es dürfte sich wohl hierbei entweder um einen Ventilmechanismus, wie er auch sonst bei der Ausbildung eines großbullösen Emphysems (Spencer 1969, Hartung 1964) diskutiert wird, oder um eine Variante eines panacinären Emphysems handeln (Spencer 1969). Einen ähnlichen Befund wie im Fall 4 (große "zystische" Strukturen) beschreiben Clark et al. (1970).

4.4 Die Gewinnung von Lungengewebe für die histologische Untersuchung

Die Thorakoskopie (Brandt und Kund 1964) stellt allgemein ein diagnostisches Verfahren dar, bei dem mit geringstmöglicher Belastung des Patienten fast immer ausreichende Gewebeproben aus dem Lungenparenchym oder der Pleura gewonnen werden können (Brandt und Kund 1964). Bei der ppHX scheint diese diagnostische Technik aber meist nicht zum Ziele zu führen. Besonders bei den wenig fortgeschrittenen Fällen (1,2 und 3) ergab sich damit keine diagnostische Ausbeute, bei dem fortgeschrittenen Fall 4 deutete die histologische Untersuchung der Probeexcision aber zumindest auf die später dann zu sichernde Diagnose hin. Auch die aus der Pleura parietalis entnommenen Proben bei dem neunjährigen

Mädchen konnten wegen ihrer Kleinheit keine endgültige Diagnosestellung zulassen. Die pathologisch-histologisch schwierige Diagnose einer Histiocytosis X kann also offenbar nur aus größeren Gewebsstücken gestellt werden. Unni et al. (1970) weisen auch bei der offenen Biopsie ausdrücklich darauf hin, daß die Proben "großzügig" sein sollten. Unsere Gewebeproben bei der offenen Biopsie waren in zwei Fällen nur 1-2 cm groß und ließen eine einwandfreie Diagnosestellung zu.

Die Ursache für die geringe diagnostische Ausbeute bei der thorakoskopischen Biopsie könnte darin liegen, daß die Lappenmantel bei Frühfällen wenig befallen sind; hierzu paßt der Befund im Thoraxröntgenbild. Es scheinen hier die typischen Veränderungen in der äußersten Peripherie nicht ausgeprägt zu sein. Ein negativer thorakoskopischer Biopsiefund spricht also bei typisch verändertem Thoraxröntgenbild und typischer Anamnese geradezu für Histiocytosis X, denn Krankheiten wie Sarkoidose oder Silikose, die differentialdiagnostisch in erster Linie in Betracht kommen, bringen bei thorakoskopisch-histologischen Untersuchungen fast immer positive Ergebnisse (Brandt und Kund 1964, Scheffler 1971). Tuberkulose und Karzinose weichen im klinischen Bild deutlicher ab.

Die meist nahezu immer notwendige offene Lungenbiopsie wird bei den überwiegend jüngeren Patienten stets ohne Schwierigkeit durchzuführen sein. Eine Gegenanzeige wird sich nur selten erzeben.

Auf die Möglichkeit der Diagnosestellung aus sekundär entstandenen, extrapulmonalen Herden wiesen Fischer und Schubert (1968) sowie Scadding (1970) hin. Daß in den sieben Fällen von Scadding mit sekundärem Knochenb.

nur dreimal davon Gebrauch gemacht wurde, lag sicher an der ungünstigen Lokalisation (Wirbelkörper, Schädelknochen), vielleicht aber auch daran, daß in einer Lungenklinik die Lunge das zweifellos leichter erreichbare Organ darstellt.

4.5 Differentialdiagnose und Häufigkeit der Krankheit
Bereits Thompson et al. (1958, Nadeau et al. (1960), Lewis (1964), Cruthirds und Johnson (1966) und Knudson et al. (1966) wiesen darauf hin, daß die Sarkoidose in erster Linie in die differentialdiagnostische Betrachtung kommt. Vergleicht man die Röntgenbefunde, das klinische Bild sowie den Verlauf ohne, aber auch mit Corticosteroidtherapie, so wird man kaum daran zweifeln können. Tuberkulose, Karzinosen und Pneumokoniosen, die zu ähnlichen Thoraxröntgenbildern wie die ppHX führen können (Thompson et al. 1958, Nadeau et al. 1960, Knudson et al. 1966) sind wegen ihrer bei Tuberkulose und Karzinose in der Regel abweichenden Klinik weitaus weniger schwierig abzugrenzen. Zumindest bei der Karzinose würde früher oder später der Verlauf den diagnostischen Irrtum aufdecken.

Die patho-histologische Diagnose ist zuweilen trotz ausreichender Gewebeproben auch für erfahrene Untersucher schwierig (Fall 4). Bei einer unklaren Krankheit mit einer schwierig einzuordnenden Histologie sollte stets an die ppHX gedacht werden, zumal wenn Thoraxröntgenbild und Klinik dem hier umrissenen Bild entsprechen.

Die ppHX ist nicht a priori als seltene Krankheit einzustufen; sie sollte deshalb in die Differentialdiagnose der Krankheiten, die mit einer disseminierten Lungenbeherdung einhergehen, aufgenommen werden. Immerhin fanden Hain et al. (1963) unter 636 aus der Literatur zusammengestellten Fällen

mit disseminierten Lungenkrankheiten in 3,4% der Fälle eine pulmonale Histiocytosis X. Bedenkt man, daß in etwa 10% der gesammelten Fälle eine Fehldiagnose gestellt wurde, worunter fast die Hälfte als Sarkoidosen liefen, so ist zweifellos anzunehmen, daß die Krankheit in Wirklichkeit viel häufiger vorkommt als sie diagnostiziert wird: Wenn erst einmal bei der "hypothetischen" Diagnose Sarkoidose die Corticosteroidtherapie den Verlauf günstig beeinflußt, so wird man sich nur in sehr seltenen Fällen genötigt sehen, bei nunmehr regredientem Befund einen Eingriff vom Ausmaß einer offenen Biopsie vorzunehmen. Ist die Krankheit jedoch einmal in ihr fibrotisches Endstadium gekommen, so sind die patho-histologischen Charakteristika nicht mehr vorhanden (Auld 1957). Besonders eindrucksvoll fand dies Lindlar (1970) bei seinem zur Autopsie gekommenen Fall. Hier läßt aber der sehr typische klinische Verlauf mit rezidivierenden Spontanpneumothoraces und Ausbildung eines Diabetes insipidus kaum an dem Vorliegen einer ppHX mit sekundärer Generalisierung zweifeln. Autopsiebefunde lassen also weder einen Schluß auf die Häufigkeit der Krankheit zu (Auld 1957) noch berechtigen sie zur "Revision" der intra vitam gestellten Diagnose. Es ist anzunehmen, daß der Grund für die seltene Feststellung der ppHX in Deutschland darin zu suchen ist, daß öfter ohne diagnostische Sicherstellung durch offene Lungenbiopsie eine Tuberkulose angenommen wurde und dann nach einer erfolglosen Therapie mit antituberkulösen Mitteln in der Regel die Diagnose einer Sarkoidose angenommen wurde; unter Corticosteroidtherapie bildete sich erwartungsgemäß die Krankheit zurück. Andererseits kann bei der vorhandenen Tendenz zur spontanen Rückbildung ein nicht unerheblicher Teil der Fälle von ppHX als "erfolgreich" behandelte Tuberkulose eingeordnet worden sein, wie es der Fall von Hain et al. (1968) zeigt:

Bei einem kleinknotig-reticulären Röntgenbefund bekam der Patient über acht Wochen eine antituberkulöse Chemotherapie. Erst danach wurde durch Biospie die wahre Diagnose gestellt. Nach drei Monaten kam es dann zum Spontanregreß. Wäre dieser zufällig in Behandlung gekommene Patient drei Monate später zu seinem Hausarzt gegangen, wäre er für die weitere Zeit als Tuberkulose geführt worden.

Interessant ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung im Falle 6, daß der Husten bereits mindestens zwei Monate vor einer röntgenologisch sichtbaren Herdbildung bestand, was die erste Thoraxröntgenübersicht dokumentiert. Man sollte deshalb bei hartnäckigem Husten junger Patienten nach Ausschluß aller anderen Ursachen auch an eine ppHX denken. Von besonderem Wert ist in diesem Zusammenhang die Bestimmung des Index der ALP. Wie aus Untersuchungen von Atay (1971) hervorgeht, liegt der Index der ALP bei der Sarkoidose in der Regel im Normbereich, während er bei ppHX regelmäßig erhöht ist.

4.6 Einfluß der Corticosteroide auf den Verlauf der Krankheit
Die Beurteilung des Therapieergebnisses bei einer Krankheit, die zu Spontanremissionen neigt, ist zweifellos schwierig, zumal bei der relativen Seltenheit der ppHX Beobachtungen über eine größere Anzahl von Patienten nicht zu erwarten sind. Man wird hier auf das Verhalten von Einzelfällen in Form eines individuellen Vergleichs (Martini et al. 1968) und auf Fallzusammenstellungen aus der Literatur angewiesen sein. Wie aus der Fallzusammenstellung (unter 3.2) hervorgeht, ist ein eindeutiger Einfluß der Corticosteroide auf die ppHX nicht ohne weiteres abzulesen. Die eigenen sechs Fälle sprechen jedoch ganz entschieden für den Wert einer langfristigen Corticosteroidtherapie. Betrachtet man die sechs Verläufe im Sinne der Martini'schen Methodenlehre (Martini et al. 1968), so finden sich bei allen Fällen ausreichende therapeutische Beobachtungszeiten, aber nur

bei Fall 4 und 6 längere Vorbeobachtungszeiten. Ausreichende Nachbeobachtungszeiten sind hingegen bei 5 Patienten (Fälle 1-5) vorhanden. Fall 4 kann doppelt gewertet werden: Hier wurde durch die frühzeitige Absetzung des versuchsweise verabfolgten Corticosteroids gewissermaßen ein "Auslaßversuch" durchgeführt, der auch prompt zur deutlichen Verschlechterung führte. Alle beobachteten Phasen sprechen für die Wirksamkeit der Corticosteroidtherapie. Wie die Fälle 1,3,4 und 6 zeigen ist es jedoch wichtig, über längere Zeit mit dem Mittel zu behandeln, da sich ein eindeutiger Regreß erst nach zweimonatiger Behandlung zeigte. Hier könnte die Wurzel für "Therapieversager" liegen: Die Behandlung wurde bei ihnen nur einen Monat oder sechs Wochen lang verabfolgt. Aus den Einzelkasuistiken der Literatur kann man die Therapiedauer nicht immer entnehmen. Ebenso wichtig wie die Behandlungsdauer ist auch der Zeitpunkt des Therapiebeginns. Wie Fall 4 klar zeigt, ist im fibrotischen Stadium kein wesentlicher Regreß mehr zu erzielen, lediglich das Fortschreiten der granulomatösen Veränderungen kann verhindert werden; eine bereits vorhandene Fibrose ist selbstverständlich durch Corticosteroide nicht mehr beeinflussbar. Auf diesen Punkt wies bereits Chabot (1969) hin. Man wird also auch darauf einige Therapieversager zurückführen können. Patient 4 spricht in seinem gesamten Ablauf für den Erfolg einer Corticosteroidtherapie: In seinem Frühstadium ging unter der versuchsweise verabfolgten Corticosteroidmedikation der Lungenbefund eindeutig zurück. Nach Absetzen nahm er wieder - und zwar ganz rapide - zu. Rückgang konnte dann wieder (nach einjährigem Intervall mit Progredienz) durch Verabfolgung eines Corticosteroids erreicht werden. Der Einfluß des Corticosteroids auf den Befund gerade dieses Falles ist eindeutig und kann, besonders wegen seiner Reproduzier-

barkeit, nicht in Abrede gestellt werden. Der therapeutische Nihilismus, wie ihn Chabot (1969) vertritt, muß bei diesem Verhalten bedenklich stimmen: Es kann angenommen werden, daß der Verlauf bei fortgeführter, langfristiger Verabfolgung der Corticosteroidmedikation nach der ersten Besserung sich ähnlich gestaltet hätte wie in den Fällen 1,2,3 und 6, mit denen Fall 4 gut verglichen werden kann. Für den günstigen Einfluß der Corticosteroidmedikation spricht auch das recht konstante Zeitintervall zwischen Therapiebeginn und erstem Regreß im Röntgenbild von etwa ein bis zwei Monaten. Da alle Patienten mit Sicherheit eine verschieden lange Krankheitsdauer bis zum Beginn der Corticosteroidmedikation aufwiesen, wäre das zufällige Zusammentreffen mit einem gleichzeitigen Spontanregreß recht unwahrscheinlich. Die Normalisierung der erhöhten Blutkörperchensenkungsreaktion sowie der ALP, auch die Besserung des Allgemeinbefindens und der Rückgang des Hustens können allein als Argument für die Wirksamkeit der Corticosteroide nicht angeführt werden, da dies mit einem Spontanregreß ebenso korreliert ist. So müssen für die Ergebnisbeurteilung einer Corticosteroidmedikation bei der ppHX zwei Punkte ganz besonders beachtet werden: Eine genügend lange Therapiedauer, die zwei Monate nicht unterschreiten sollte und die kritische Würdigung des Ausgangsbefundes hinsichtlich einer bereits ausgebildeten Fibrose. Unterstützt wird diese Auffassung durch die Ergebnisse von Bland (1951), Madeau (1960), Lewis (1964) sowie Unni et al. (1970). Nicht jede ppHX wird aber auf Corticosteroide ansprechen, ein ähnliches Verhalten, wie wir das von der Sarkoidose kennen (Radenbach und Matthiessen 1974), sodaß der von Tennant (1969) veröffentlichte Fall einer primär disseminierten Erwachsenenhistiocytosis X, bei der sich Corticosteroide als wirkungslos erwiesen, die aber dann erfolgreich mit Vinblastin behandelt wurde,

nicht als Argument gegen die regelmäßige Wirksamkeit der Corticosteroidtherapie angeführt werden kann. Da, wie unsere Literaturzusammenstellung zeigt, Spontanregreß durchaus vorkommt (Duckler 1963), sollte, wenn man auf eine Therapie verzichten will oder muß, der Befund wenigstens solange engmaschig röntgenologisch kontrolliert werden, bis er sich eindeutig von selbst zurückbildet, damit ein deletärer Verlauf wie im Fall 4 möglichst durch eine sofort einsetzende Corticosteroidtherapie verhindert werden kann. Ein solches Vorgehen könnte bei relativen oder absoluten Kontraindikationen gegen eine Corticosteroidmedikation in Betracht gezogen werden. Wie sich aus Tabelle 6 ergibt, war die Dauer der Corticosteroidtherapie recht unterschiedlich. Retrospektiv kann man sagen, daß bei reticulo-nodulären Formen - also den Frühfällen - je nach dem Regreß der Veränderungen im Thoraxröntgenbild eine Therapiedauer von 8-15 Monaten ausreicht.

4.7 Kombination der Corticosteroide mit anderen Mitteln
Von Seiten der Pädiater wird wiederholt auf die therapeutische Kombination von Corticosteroiden mit Vinblastin hingewiesen (Sharp et al. 1964, Koch und Winter 1968, Stopyrowa et al. 1970, Lampert 1972, Matlin et al. 1972). Aus diesem Grunde wurde das neunjährige Mädchen (Fall 5) mit dieser Kombination behandelt. Da aber die Verordnung von Fluocortolon vor der Diagnosestellung bereits eine deutliche Besserung zeigte, kann mit einiger Berechtigung angenommen werden, daß die alleinige Therapie mit einem Corticosteroid ebenfalls zum Erfolg geführt hätte, daß also das Vinblastin zumindest in diesem Fall keine wesentliche Komponente gewesen ist. Auch Sharp et al. (1964) sind sich des Erfolgs von Vinblastin nicht ganz sicher, obgleich dafür spricht, daß bei ihnen alle sechs Kinder davor eine Corticosteroidmedikation ohne wesent-

lichen Erfolg erhalten hatten. Eine Therapie mit alkylierenden Substanzen (Cyclophosphamid) sollte, wie die Verläufe von Fall 3 und Fall 4 zeigen, als aussichtslos angesehen werden. Besonders Fall 4 zeigt dies, da unter Endoxantherapie ein ganz deutlicher Progreß zu verzeichnen war, was allerdings wohl nicht durch die gleichzeitige Verabfolgung des Cyclophosphamids zu erklären ist. Mit dem von Pernod et al. (1967) behandelten Patienten mit sekundär pulmonaler Histiocytosis X, also insgesamt drei Fälle, die erfolglos mit Cyclophosphamid behandelt wurden.

4.8 Dosierungsfragen

Über die optimale Tagesdosis der Corticosteroide läßt sich nichts Endgültiges sagen. Die Abwägung zwischen unerwünschter und erwünschter Wirkung ist bei Langzeitcorticosteroidmedikation besonders sorgfältig vorzunehmen. Es ist also die niedrigst mögliche Tagesdosis zu ermitteln, bei der gerade noch ein ausreichender Erfolg zu erzielen ist. Da die Dosierungsangaben in der Literatur bei der ppHX außerordentlich auseinandergehen, wurde unser Therapieschema in etwa dem in unserer Klinik üblichen Sarkoidose-Therapieschema angeglichen.

Betrachtet man den Frühverlauf im Fall 4, so scheint es berechtigt zu sein, eventuell sogar kleinere Tagesdosen als die verabfolgten zu wählen. Fall 4 zeigte unter einer Anfangstherapie von etwa 10 mg Prednisolonäquivalent einen guten Befundregreß im Röntgenbild. Bei relativen Kontraindikationen für eine Corticosteroidmedikation sollte unter engmaschigen Röntgenkontrollen (etwa alle zwei Wochen) durchaus eine niedrigere Dosierung versucht werden.

Retrospektiv erscheint die Initialdosierung von 60 mg

Prednisolonäquivalent im Falle 5 als zu hoch. Das Cushing-Bild hätte vermutlich vermieden werden können.

Wichtig scheint auch, daß die langjährige Beobachtung der hier dargelegten Fälle von bis zu vier Jahren (Fall 1 und Fall 2) keinerlei Anhalt für ein Rezidiv der Krankheit bot.

4.9 Komplikationen

Als einzige echte Komplikation kann wohl der Pneumothorax angesehen werden. Ob in diesem Zusammenhang die Bezeichnung Spontanpneumothorax berechtigt ist, steht dahin. Sicherlich wäre symptomatischer Pneumothorax zur Abgrenzung gegenüber den sogenannten idiopathischen Pneumothoraces richtiger, da die zugrunde liegende Krankheit wohlbekannt ist. Unter Berücksichtigung des thorakoskopischen Bildes von Fall 4, bei dem zweimal ein rechtsseitiger Spontanpneumothorax auftrat und bei dem die Lunge über und über mit kleinsten bis kleinen Blasen übersät war, kann an dem allgemein in der Literatur vertretenen Mechanismus des Platzens der Bläschen (Auld 1957, Knudson et al. 1966, Kozlowsky et al. 1971) nicht gezweifelt werden. Geht man von der Masshoff'schen Definition des Spontanpneumothorax (Masshoff und Heubner 1973) aus, so kann die Bezeichnung "spontan" durchaus aufrecht erhalten werden, da Masshoff und Heubner den Spontanpneumothorax als Folge eines blasigen Syndroms auffassen (Masshoff und Heubner 1973).

Die von Turiaf (1969) vertretene Ansicht, daß die bei der ppHX auftretenden Pneumothoraces oft als ausgeprägte Spannungs-pneumothoraces verlaufen, kann aufgrund unseres Falles und der Literaturdurchsicht nicht bestätigt werden. Die von Unni et al. (1970) zur Prophylaxe von Pneumothoraces empfohlene sofortige Skarifizierung der Pleura

in einer Sitzung im unmittelbaren Anschluß an die bei der offenen Biopsie gestellte Diagnose, kann aufgrund der hier beobachteten Fälle nicht geteilt werden. Die Prozedur des Wartens auf den Schnellschnitt bei j e d e r offenen Biopsie würde den Routinebetrieb verzögern, zumal die schwierige histologische Diagnosestellung nicht selten die Hinzuziehung weiterer Untersucher erfordert. Mit Pneumothoraces dürfte auch bei gesicherter Histiocytosis X nur gerechnet werden, wenn gleichzeitig ein kleinblasiges Emphysem (analog Fall 4) vorliegt. In diesem Falle sollte eine pneumothoraxverhindernde Therapie durchaus erwogen werden (Pleurektomie subtotal oder total, Skarifizierung). Bei den Frühfällen mit intakter Pleura visceralis dürfte keine erhöhte Pneumothoraxgefahr vorhanden sein, so daß hier das umstrittene Operationsverfahren nicht angewendet werden muß (Unholtz 1972, Maaßen et al. 1972). Da ansonsten die Gefährlichkeit der Pneumothoraces bei der ppHX oder pulmonalen Histiocytosis X nicht größer ist als sonst bei Spontanpneumothoraces, könnte das übliche Behandlungsverfahren angewendet werden, was beim ersten Pneumothorax eine Saugdrainage vorsieht. Erst wenn daran anschließend ein Rezidiv auftritt, hätte die operative Sanierung zu erfolgen (Unholtz 1972, Maaßen 1974).

4.10 Generalisierungstendenzen

Mit 18% ist die Manifestation einer Generalisierung bei der ppHX nicht groß. Umgekehrt liegt die Beteiligung der Lunge bei der primär nicht pulmonalen Histiocytosis X zwischen 12% (Enriquez et al. 1967), 20% (Weber 1969) bis 30% (Avery 1957). Rossenbeck (1967) fand sogar in 60% dieser Fälle eine Lungenbeteiligung. Diese außerordentlich stark schwankenden Angaben können vielleicht durch die unterschiedliche Geschlechterverteilung erklärt werden. Während Enriquez ein Verhältnis von Männern

zu Frauen wie 2: 1 fand, lag das von Rossenbeck (1967) angegebene Verhältnis bei 22:6. Bei der bekannten Tendenz zur Bevorzugung des männlichen Geschlechts bei den meisten Lungenkrankheiten könnte hier der Schlüssel für die Diskrepanz liegen. Im Vordergrund stehen hierbei aber stets die extrapulmonalen Organe, sodaß man also von einer Histiocytosis X mit pulmonaler Beteiligung sprechen sollte. Obgleich die Lungenbeteiligung vermehrt bei den schwereren Verläufen auftrat (Avery 1957), so wurde sie doch nur bei in der Klinik durchgeführten Thoraxröntgenuntersuchungen gefunden (Avery 1957). Der Krankheitsverlauf wird hierbei nicht durch den Lungenbefund, sondern durch den der anderen Organe bestimmt. Es ist also auch unter diesen Gesichtspunkten berechtigt, von einer Histiocytosis X mit pulmonaler Beteiligung zu sprechen. Eine besonders enge Verknüpfung zur ppHX scheint bei den Formen von pulmonaler Histiocytosis X vorzuliegen, die mit der Manifestation eines Diabetes insipidus beginnen, wie das bei der von Fischer und Schubert (1968) geschilderten Patientin der Fall war. Der sekundäre Befall des Diencephalons, der sich durch einen Diabetes insipidus kennzeichnet, ist zweifellos die häufigste extrapulmonale Manifestation. Prognostisch scheint diese Kombination besonders ungünstig zu sein. Unter den vierzehn in der Literatur beschriebenen Fällen sind allein vier Todesfälle zu verzeichnen, also etwa ein Drittel der Gesamttodesfälle, wobei nicht erkenntlich ist, ob bei den vier Fällen mit Diabetes insipidus, die Unni (1970) beschreibt, nicht ebenfalls tödliche Verläufe vor kamen. Bei den anderen beschriebenen Verläufen wurde nur einmal eine leichte, einmal eine deutliche Besserung angegeben, die noch verbleibenden beschriebenen drei Fälle waren mit zunehmender Lungenfibrose verbunden. Dies kann durch den Verlauf des Falles 4 unterstrichen werden. Auch

hier zeigt sich eine erhebliche Fibrosierung.

Liegt ein Diabetes insipidus vor und zeigt sich bei dem Patienten ein in der oben angegebenen Art pathologischer Thoraxröntgenbefund, so ist die Diagnose einer Histiocytosis X sehr wahrscheinlich. Diese Kombination kommt ansonsten nur noch - seltener - bei Sarkoidose vor (Spillane 1952, Behrend 1969). Das gleichzeitige Vorkommen von Diabetes insipidus und Honigwabenlunge bei tuberöser Sklerose (Spillane 1952) wird von Grant (1955) angezweifelt. Die zwischen Sarkoidose und Histiocytosis X möglichen differentialdiagnostischen Untersuchungen können bereits im Vorfeld der Lungenbiopsie Klärung bringen. Bei Patient K. (Fall 4) wurde die Verdachtsdiagnose ppHX (neben dem typischen Verlauf) ganz besonders aufgrund dieser Kombination bereits bei Aufnahme in unserer Lungenklinik gestellt.

In Übereinstimmung mit in der Literatur gefundenen Berichten über Sternalmarkuntersuchungen bei pulmonaler Histiocytosis X (Blaht 1948, Thompson 1958, Matlin et al. 1972) waren die Ergebnisse unserer Untersuchungen negativ. Weder der klare Frühfall (Fall 6) noch der weit fortgeschrittene Fall 4 zeigten irgendwelche Abweichungen von der Norm. Die von Trebbin (1969) vertretene Ansicht der "primären Knochenmarkständigkeit" der Krankheit kann durch unsere Sternalmarkuntersuchungen nicht gestützt werden.

4.11 Prognose

Die Prognose wird nicht durch das eigentlich histologische Substrat der Histiocytosis X bestimmt. Von einer Malignität kann also nicht gesprochen werden. Sämtliche berichteten Todesfälle können auf den Ausfall funktionsfähigen Lungengewebes - durch sekundäre Fibrosierung - zurückgeführt werden. Schließlich ist auch die Ausbil-

dung einer pulmonalen Hypertonie und des chronischen Cor pulmonale davon abhängig. Insgesamt gesehen kann von einer relativ guten Prognose gesprochen werden, wenn eine Fibrosierung der Lunge verhindert werden kann. Ansonsten wird der Ausgang wie bei allen anderen Lungenfibrosen relativ schlecht sein. Die Sterblichkeitsrate von 10% dürfte aber als zu niedrig angesetzt sein, da die Nachbeobachtungen der Patienten meist nur kurze Zeit, höchstens aber wenige Jahre betrug. Eine große Zahl von Sterbefällen an Histiocytosis X wird in der Folge sicher als Todesfälle an ätiologisch unklarer Lungenfibrose geführt werden.

Das Auftreten von Zweitkrankheiten wie Reticulosarkomatose (Hügel et al. 1970), Schizophrenie (Chusid 1966) sowie Bronchuskarzinom (May et al. 1954, Duckler 1963) stellt vermutlich eine zufällige Koinzidenz dar.

5. Zusammenfassung

5.1 Als primär pulmonale Histiocytosis X wird eine Form der Histiocytosis X bezeichnet, bei welcher der Lungenbefall als erste Ausprägung der Krankheit nachgewiesen wird und andere Organlokalisationen nicht erkennbar sind. Mit pulmonaler Histiocytosis X sollte man ein Krankheitsbild bezeichnen, bei dem der Befall der Lunge den Krankheitsverlauf bestimmt, die Lungen aber nicht alleiniger und erster Manifestationsort sind. Wenn die Lunge nur sekundär befallen ist, ohne daß deren Beteiligung krankheitsdominant wird, ist die Bezeichnung Histiocytosis X mit Lungenbefall angebracht.

5.2 Durch Analyse von 115 Fällen mit primär pulmonaler Histiocytosis X aus der Literatur wird das Krankheitsbild dargelegt. Die Krankheit befällt überwiegend Männer um das 30. Lebensjahr. Husten, Mattigkeit und Gewichts-

abnahme sind die hervorstechenden Symptome. Blutuntersuchungen ergeben keine diagnostischen Hinweise. Das Thoraxröntgenbild zeigt in der Regel beiderseitige, diffuse, meist reticulo-noduläre Lungenherde. Typische Komplikation ist der Spontanpneumothorax, der in 24% der Fälle auftritt. In 18% der Fälle kommt es zu extrapulmonaler Ausbreitung der Krankheit. Sie ist insgesamt als relativ gutartig anzusehen. Zum Tode können nur ihre pulmonalen Folgezustände führen: Die respiratorische Insuffizienz, das chronische Cor pulmonale und der Spontanpneumothorax. Ob Corticosteroide die Krankheit dauerhaft günstig beeinflussen, ist nach der Literatur umstritten.

5.3 Anhand der Untersuchung, Behandlung und Nachbeobachtung von sechs eigenen, durch offene Lungenbiopsie gesicherten Fällen mit primär pulmonaler Histiocytosis X wird das Krankheitsbild näher analysiert. Die alkalische Leukocytenphosphatase ist die einzige Blutuntersuchung, die ein Charakteristikum aufweist: Ihr Index war in allen sechs Fällen erhöht. Er normalisierte sich bei vier Fällen im Verlauf der Behandlung und blieb auch nach Therapieabschluß normal. Das Thoraxröntgenbild mit beiderseitigen, diffusen, reticulo-nodulären Lungenherden hat zentrale Bedeutung für die Früherkennung der Krankheit. Rundherdformen und Pleuraergüsse können in seltenen Fällen vorkommen. Eine Bevorzugung der Obermittelgeschosse und der Lappenkerne im Frühstadium fällt auf. Die "Honigwabenlunge" ist der Ausdruck eines fibrotischen Spätstadiums. Die Diagnose kann nur durch histologische Untersuchung ausreichender, mindestens 1-2 cm im Durchmesser großer Lungengewebsproben, die in der Regel durch offene Lungenbiopsie gewonnen werden müssen, gestellt werden. Dabei werden regelmäßig im Frühstadium runde, derbe, bis zu 5 mm im Durchmesser große Knötchen palpiert, die in den oberen Lungenanteilen zahlreicher vorkommen. - Differen-

tialdiagnostisch kommt in erster Linie die Sarkoidose klinisch, röntgenologisch und in ihrem Verhalten bei Corticosteroidbehandlung in Betracht. Da bei ihr aber der Index der alkalischen Leukocytenphosphatase fast stets normal ist, läßt sich vor der notwendigen bioptisch-histologischen Sicherung der Diagnose eine objektive Unterscheidung treffen. Bei zu primär pulmonaler Histio-cytosis X passendem klinischem und röntgenologischem Befund und bei "unklarem, schwer einzuordnendem" histolo-gischem Bild sollte an diese Krankheit stets gedacht werden. - Die langfristige Anwendung von Corticosteroiden beeinflußt die Krankheit eindeutig günstig und kann wahr-scheinlich auch klinisch-röntgenologische Heilung herbei-führen. In der therapeutischen Beobachtungsphase zeigten alle eigenen Fälle einen Regreß der im Röntgenbild erkenn-baren Veränderungen; - bei vorhandener Symptomatik - ver-schwanden die subjektiven Erscheinungen. Nach zu frühem Absetzen dieser Therapie kam es in einem Falle zum Rezidiv. Je nach Verlauf sollte deshalb 8-15 Monate lang mit mög-lichst niedriger Corticosteroid-Tagesdosis behandelt wer-den. Die eigenen Fälle sind zum Teil bereits über zwei Jahre nach Therapieabschluß nachbeobachtet; Rückfälle wurden seither nicht festgestellt. Knochenherde traten nicht auf. Ein Fall mit Diabetes insipidus entwickelte vor eigener Corticosteroidtherapie eine erhebliche Lungen-fibrose. Es scheint, als ob die Kombination des Lungen-befalls mit Diabetes insipidus prognostisch ungünstig ist. Die primär pulmonale Histio-cytosis X dürfte häufiger vorkommen, als sie diagnostiziert wird. Wegen ihrer kli-nisch-röntgenologischen Ähnlichkeit mit der Sarkoidose muß sie von ihr diagnostisch abgegrenzt werden. Unter den Fällen mit "idiopathischer Lungenfibrose" dürften sich ebenfalls Endzustände der Histio-cytosis X verbergen, da nur die floride Krankheit ein patho-histologisch typisches Muster aufweist.

6. Literaturverzeichnis

- Abb, A.F., and E.J. Denenholz: Letterer-Siwe's disease: Splenohepatomegaly associated with widespread hyperplasia of nonlipoid-storing macrophages. Amer. J. Dis. Child. 51, 499-522 (1936).
- Ackermann, A.J.: Eosinophilic granuloma of bones associated with involvement of the lungs and diaphragm. Amer. J. Roentgen. 58, 733-740 (1947).
- Anderson, A.E., and A.G. Foraker: Eosinophilic granuloma of lung. Arch. Int. Med. 103, 966-973 (1959).
- Arnett, N.L., and D.M. Schulz: Primary pulmonary eosinophilic granuloma. Radiology 69, 224-229 (1956).
- Atay, Z.: Die Zytodiagnostik der intrathorakalen Sarkoidose. Verh. Dtsch. Ges. Path. 55, 572-576 (1971).
- Auld, D.: Pathology of eosinophilic granuloma of the lung. Arch. Path. (Chicago) 63, 113-131 (1957).
- Avery, M.E., J.G. McAfee and H.G. Guild: The course and prognosis of reticuloendotheliosis (eosinophilic granuloma, Schüller-Christian disease and Letterer-Siwe disease). Amer. J. Med. 22, 636-652 (1957).
- Behrend, H.: Die Klinik und Diagnostik der Sarkoidose. Internist 10, 203-304 (1969).
- Bernard, J.D.: Roentgenogram of the month: Eosinophilic granuloma associated with pneumothorax. Dis. Chest 47, 111-112 (1965).
- Bernhard, W.F., J.A. Malcolm, R.W. Berry and R.H. Wylie: A study of the pathogenesis and management of spontaneous pneumothorax. Dis. Chest 42, 403-412 (1962).
- Beumer, H.M., and W.M. Porton: Diffuse eosinophilic granuloma of the lung. Acta Tuberc. Scand. 46, 153-158 (1965).
- Bickers, J.N., H.A. Buechner and P.J. Ekman: Pulmonary eosinophilic granuloma. Amer. Rev. Tuberc. 85, 211-219 (1962).

- Bland, W.H., M.S. Levy and S.H. Bassett: A case of Hand-Schüller-Christian syndrome treated with cortisone.
Ann. Int. Med. 35, 927-937 (1951).
- Borglin, N.E., J. Söderström and L. Wehlin: Eosinophilic granuloma (histiocytosis X) of the vulva.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 73, 478-486 (1966).
- Brandt, H.J., und H. Kund: Die Leistungsfähigkeit der diagnostischen Thorakoskopie.
Prax. Pneumol. 18, 304-322 (1964).
- Brocard, H., et Ch. Gallouedec: Les réticuloses pulmonaires, formes pulmonaires des réticuloses X.
Rev. Prat. (Paris) 11, 273-283 (1961).
- Chabot, J.: L'histiocytose X de l'adulte.
Poumon et Coeur 25, 695-724 (1969).
- Christian, H.A.: Defects in membranous bone, exophthalmos and diabetes insipidus.
Med. Clin. N. Amer. 3, 849-871 (1920).
- Chusid, E.L.: Pulmonary eosinophilic granuloma aspects of pulmonary function.
J. Mount Sinai Hospital (N.Y.) 33, 116-124 (1966).
- Clark, R.L., C.I. Margulies and J.H. Wainstein:
Histiocytosis X. A fatal case with unusual pulmonary manifestations.
Radiology 95, 631-632 (1970).
- Crinquette, J., P. Giard, J. Danes et A. Bergner: Granulome éosinophile osseux et réticulose pulmonaire compliqués de coeur pulmonaire chronique et de tuberculose pulmonaire.
Rev. Tub. Pneum. 27, 551-570 (1963).
- Cruthirds, T.P., and H.R. Johnson: Solitary primary eosinophilic granuloma of the lung.
J. Amer. Med. Ass. 196, 205-206 (1966).
- Daniels, A.C.: A method of biopsy useful in diagnosing certain intrathoracic diseases.
Dis. Chest 16, 360-367 (1949).

- Depowski, M., K. Pasyk, O. Petryk und W. Miezynski:
Pierwotna histiocytoza płuc u dzieci.
Pol. Przegl. chir. 42, 1105-1108 (1970).
- Diamond, L.K., and W.H. Clark jr.: Fever, hepatosplenomegaly,
and jaundice in a five-year-old girl.
New Engl. J. Med. 272, 477-482 (1965).
- Dubach, U.C., und B. Wiesli: Histiocytosis "X" mit
Diabetes insipidus, Vulva-Ulcerationen,
Spontanpneumothorax, Hypothyreose und
Exitus an Urämie.
Schweiz. med. Wschr. 98, 117-120 (1968).
- Duckler, L.: Pulmonary eosinophilic granuloma: Report
of a case.
Dis. Chest 44, 205-206 (1963).
- Dunmore, L.A. jr., and S.A. El Khoury: Eosinophilic granuloma
of the lung. A report of three cases in
negro patients.
Amer. Rev. Resp. Dis. 90, 789-791 (1964).
- Engelbreth-Holm, J., G. Teilum and E. Christensen:
Eosinophilic granuloma of bone - Schüller-
Christian's disease.
Acta med. Scand. 118, 292-312 (1944).
- Enriquez, P., D.C. Dahlin, A.B. Hayles and E.D. Henderson:
Histiocytosis X: A clinical study.
Mayo Clin. Proc. 42, 88-99 (1967).
- Farinacci, C.J., H.J. Jeffrey and R.W. Lackey: Eosinophilic
granuloma of the lung: Report of two cases.
U.S. Forces Med. J. 2, 1085-1093 (1951).
- Fischer, M.F.H., und J.C.F. Schubert: Chronisch disseminierte
Histiocytosis X bei einer jungen Frau.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 74,
655-658 (1968).
- Grant, L.J., and J. Ginsburg: Eosinophilic granuloma
(honeycomb lung) with diabetes insipidus.
Lancet 1955 II, 529-532.
- Gurtner, B., und F. Gloor: Primär pulmonale Histiocytosis X.
Schweiz. med. Wschr. 101, 1435-1439 (1971).

- Hain, E., H. Hüsselmann, G. Specht, U. Seysen und P. Dalquen:
Kleine Thorakotomie zur Diagnostik
zerstreuerthriger Lungenprozesse.
Münch. med. Wschr. 28, 1641-1647 (1968).
- Hand, A.: Polyuria and tuberculosis.
Arch. Pediat. 10, 673-675 (1893).
- Hartung, W.: Lungenemphysem. Morphologie, Pathogenese und
funktionelle Bedeutung,
S. 13-23. Berlin/Göttingen/Heidelberg 1964.
- Hoffmann, L., J.E. Cohn and E.A. Gaensler: Respiratory
abnormalities in eosinophilic granuloma
of the lung.
New Engl. J. Med. 267, 577-589 (1962).
- Hügel, E., K. Noeske, H.G. Grundner und G. Boden:
Kontinuierliches Auftreten von eosinophilem
Granulom und Reticulosarkomatose.
Schweiz. med. Wschr. 100, 2035-2039 (1970).
- Hyde, L.: Spontaneous pneumothorax.
Dis. Chest 43, 476-480 (1963).
- Klassen, K.P., A.J. Anlyan and G.M. Curtis: Biopsy of
diffuse pulmonary lesions.
Arch. Surg. 59, 694-704 (1949).
- Knudson, R.J., T.L. Badger and E.A. Gaensler: Eosinophilic
granuloma of the lung.
Med. thorac. 23, 248-262 (1966).
- Koch, Fr., und M. Winter: Über die erfolgreiche Behandlung
eines Säuglings mit Histiocytosis X durch
Velbe.
Internationales Symposium über die Anwendung
der Vinca-Alkaloide Velbe und Vincristin,
S. 95-97. München/Berlin/Wien 1969.
- v. Koppenfels, R.: Zur Einordnung und Prognose des
eosinophilen Knochengranuloms.
Med. Welt 23, 1341-1344 (1972).
- Kozlowski, K., C. Zychowicz, A. Ostrowski und A. Taylor:
Lungenveränderungen bei Histiocytoze X im
Säuglings- und Kindesalter.
Fortschr. Röntgenstr. 114, 597-604 (1971).
- Kuntz, E.: Die Pleuraergüsse,
S. 77. München/Berlin/Wien 1968.

- Lampert, F.: Krebs im Kindesalter,
S. 67-69. München/Berlin/Wien 1972.
- Letterer, E.: Aleukämische Reticulose.
Frankfurt. Z. Path. 30, 377-394 (1924).
- Letterer, E.: Über die aleukämische Reticulose (Letterer-Siwe'sche Krankheit).
Tohoku J. Exper. Med. 75, 103-109 (1961).
- Lewis, J.G.: Eosinophilic granuloma and its variants with special reference to lung involvement.
Quart. J. of Med. 131, 337-359 (1964).
- Lichtenstein, L., and H.L. Jaffe: Eosinophilic granuloma of bone, with report of a case.
Amer. J. Path. 16, 595-604 (1940).
- Lichtenstein, L.: Histiocytosis X: Integration of eosinophilic granuloma of bone, "Letterer-Siwe disease", and "Schüller-Christian disease" as related manifestations of a single nosological entity.
Arch. Path. (Chicago) 56, 84-102 (1953).
- Lindlar, F.: Histiocytose des Zentralnervensystems und der Lungen.
Dtsch. med. Wschr. 41, 2075-2078 (1970).
- Maaßen, W., G. Freise, D.Greschuchna, F. Trendelenburg, Rauch und K. Unholtz: Spontanpneumothorax.
Thoraxchirurgie 20, 309-310 (1972).
- Maaßen, W.: Spontanpneumothorax - Chirurgische Therapie.
Therapiewoche 24, 215-218 (1974).
- Martini, P., G.Oberhoffer und E. Welte: Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung.
4. Aufl.
Berlin/Heidelberg/New York 1968.
- Maßhoff, W., und W. Höfer: Zur Pathologie des sogenannten idiopathischen Spontanpneumothorax.
Dtsch. med. Wschr. 98, 801-805 (1973).
- Matlin, A.H., L.W. Young and M.R. Klemperer: Pleural effusion in two children with histiocytosis X.
Chest 61, 33-36 (1972).

- May, I.A., J.M. Garfinkle and D.J. Dugan: Eosinophilic granuloma of lung: Report of three cases. *Ann. Int. Med.* 40, 549-562 (1954).
- Mazze, R.I., R.D. Sellers, R.L. May, J.J. Timmes and K.E. Karlson: Pulmonary eosinophilic granuloma. *Dis. Chest* 39, 140-149 (1961).
- Merker, H., und L. Heilmeyer: Die alkalische Phosphatase neutrophiler Leukozyten. *Dtsch. med. Wschr.* 85, 253-258 (1960).
- Merker, H.: Die alkalische Leukozytenphosphatase - ihre hämatologische und allgemeinklinische Bedeutung. *Dtsch. med. Wschr.* 90, 484-486 (1965).
- Nadeau, P.J., F.H. Ellis jr., E.G. Harrison jr. and R.S. Fontana: Primary pulmonary histiocytosis X. *Dis. Chest* 37, 325-339 (1960).
- Orchard, N.P.: Letterer-Siwe's syndrome: Report of a case with unusual peripheral blood changes. *Arch. Dis. Child.* 25, 151-155 (1950).
- Otani, S., and J.C. Ehrlich: Solitary granuloma of bone, simulating primary neoplasm. *Amer. J. Path.* 16, 479-490 (1940).
- Pagan-Carlo, J., and T.J. Haley: Pulmonary histiocytosis X (eosinophilic granuloma): Report of a case. *Amer. J. Roentgen.* 81, 231-235 (1959).
- Pernod, K., K. Kermarec, C. Chambatte, O. Monod, J. Pantin, J. Batime, R. Souquet et J. Roujeau: Les histiocytoses X pulmonaires de l'adulte (granulome éosinophile du poumon). *Rev. Tuberc. Pneumol.* 31, 591-654 (1967).
- Radenbach, K.L., und W. Matthiessen: Sarkoidose. *Deutsches Ärzteblatt* 71, 995-1007 (1974).
- Renzetti, A.D. jr., G. Eastman and J.H. Auchincloss: Chronic disseminated histiocytosis X (Schüller-Christian disease) with pulmonary involvement and impairment of alveolar-capillary diffusion. *Amer. J. Med.* 22, 834-840 (1957).

- Roland, A.A., W.F. Merdinger and H.F. Froeb: Recurrent spontaneous pneumothorax. A clue to the diagnosis of histiocytosis X.
New Engl. J. Med. 270, 73-77 (1964).
- Rossenbeck, H.H.: Chronische disseminierte Histiocytosis X mit eosinophilen Granulomen in der Schädelkalotte, im Zwischenhirn - mit Diabetes insipidus - und in den Lungen.
Frankfurt. Z. Path. 77, 67-82 (1967).
- Rubin, E.H., and S.S. Siegelmann: The lungs in systemic diseases,
S. 187-194. Springfield 1969.
- Scadding, J.G.: Lung biopsy in the diagnostic of diffuse lung diseases.
Brit. Med. J. 970 II, 557-564.
- Scheffler, N.K.: Biopische Diagnostik der Staublungenkrankheiten: Lungenbiopsie.
48. wissenschaftliche Sitzung des Berufsverbandes der Ärzte für Lungen- und Bronchialheilkunde,
Berlin 16. Jan. 1971.
- Schüller, A.: Dysostosis hypophysaria.
Brit. J. Radiol. 31, 156-158 (1926).
- Schwier, M.: Zur Verhaltensweise der alkalischen Leukocytenphosphatase im Kindesalter unter physiologischen und pathologischen Bedingungen.
Schweiz. med. Wschr. 97, 654-656 (1967).
- Sharp, H., J.G. White and W. Krivit: Histiocytosis X treated with vinblastine sulfate (NSC-49842).
Cancer Chemoth. Rep. 39, 53-59 (1964).
- Siwe, S.A.: Die Reticuloendotheliose - ein neues Krankheitsbild unter den Hepatosplenomegalien.
Z. Kinderheilk. 55, 212-247 (1933).
- Souquet, R.: Les histiocytoses X pulmonaires de l'adulte.
Rev. Tuberc. Pneumol. 31, 591-654 (1967).
- Spencer, H.: Pathology of the lung,
S. 531-543. Oxford 1969.

- Spillane, J.D.: Four cases of diabetes insipidus and pulmonary disease.
Thorax 7, 134-147 (1952).
- Stopyrowa, J., J. Armata, M. Depowski, S. Garwicz und B. Halikowski: Remisja ostrej histiocytozy z zajeciem płuc po winblastynie i enkortonie.
Ped. Pol. 45, 344-348 (1970).
- Tanaka, K.R., W.N. Valentine and R.E. Fredricks: Diseases or clinical conditions associated with low leukocyte alkaline phosphatase.
New Engl. J. Med. 262, 912-918 (1960).
- Tennant, F.S. jr.: Vinblastine for adult histiocytosis X.
J. Amer. Med. Ass. 210, 2284 (1969).
- Thompson, J., H.A. Buechner and R. Fishman: Eosinophilic granuloma of the lung.
Ann. Int. Med. 48, 1134-1145 (1958).
- Thompson, J.R., and S. Langer: Eosinophilic granuloma of the lungs.
Dis. Chest 46, 553-561 (1964).
- Trebbin, H.: Das eosinophile Granulom.
Med. Welt (N.F.) 20, 2187-2193 (1969).
- Turiaf, J., et F. Basset: Pulmonale Histiocytose X. Nosologische und ätiologische Aspekte.
Münch. med. Wschr. 109, 805-815 (1967).
- Turiaf, J.: L'histiocytose X pulmonaire.
Poumon et Coeur 25, 725-753 (1969).
- Unholtz, K.: Richtlinien der chirurgischen Therapie des Spontanpneumothorax.
Thoraxchirurgie 20, 303-307 (1972).
- Unni, K.K., E.C. Harrison jr. and R.S. Fontana: Primary pulmonary histiocytosis X.
Chest 58, 291 (1970).
- Weber, W.N., F.R. Margolin and S.L. Nielsen: Pulmonary histiocytosis X.
Amer. J. Roentgen. 107, 280-299 (1969).

Weiss, W., and D.G. Johnston: Pulmonary histiocytosis X.
Amer. Rev. Tuberc. 75, 319-325 (1957).

Williams, A.W., W.G. Dunnington and S.J. Berte:
Pulmonary eosinophilic granuloma:
A clinical and pathologic discussion.
Ann. Int. Med. 54, 30-45 (1961).

Herrn Prof. Dr. med. K.L. Radenbach danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und für Anregungen; den Herren Priv.-Doz. Dr. med. H.-J. Brandt, Dr. med. G. Freise, Dr. med. M. Lohding, Dr. med. H.-S. Otto und Dr. med. H. Preußler (Chefärzte der Abteilungen Diagnostik, Lungenchirurgie, Röntgen, Kinder und Pathologie in der Städtischen Lungenklinik Heckeshorn) für die bereitwillige Überlassung von ihnen erhobener Befunde.

Lebenslauf

Am 2.3.1938 wurde ich, Siegfried Liebig, als Sohn des Postbeamten Willi Liebig in Heerwegen, Kreis Glogau, geboren. Die Reifeprüfung legte ich 1957 an der Kreuzschule Dresden ab. Anschließend studierte ich vier Semester Wirtschaftsingenieurwesen an der Technischen Hochschule für Chemie Leuna-Merseburg. Im Wintersemester 1960 nahm ich das Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin auf, das ich nach einem Semester an der Medizinischen Akademie Düsseldorf im März 1967 mit dem Staatsexamen in Berlin abschloß. Nach zweijähriger Medizinalassistentenzeit erhielt ich im April 1969 die Bestallung als Arzt und arbeite seither in der Lungenklinik des Städtischen Krankenhauses Heckeshorn in Berlin-Wannsee. Die Facharztanerkennung für Lungen- und Bronchialheilkunde erlangte ich im April 1973.

